

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE ARMINGEAT

Né à Paris, le 26 Mai 1894

Thiosinamine et Soufre

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA THIOSINAMINE

Essai d'une Théorie sur l'Action thérapeutique
DU SOUFRE

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE ARMINGEAT

Né à Paris, le 26 Mai 1894

Thiosinamine et Soufre

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA THIOSINAMINE

Essai d'une Théorie sur l'Action thérapeutique

DU SOUFRE

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale.	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DÉLBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). . .	Chimie biologique.
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LE LORIER	Obstétrique.
BASSET	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LEMIERRE	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	LÉVY SOLAL	Obstétrique.
BLANCHETIERE . . .	Chimie biologique.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BRANCA	Histologie.	LIAN	Pathologie médicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale	MOCQUOT	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY	Histologie.	MONDOR	Pathologie chirurgi- cale
CHIRAY	Pathologie médicale.	MOÛRE	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC	Pathologie médicale.	MULON	Histologie
DEBRÉ	Hygiène	PHILIBERT	Bactériologie.
I. de JONG	Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.	RICHET Fils	Physiologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	ROUVIÈRE	Anatomie.
FIESSINGER	Pathologie médicale.	STROHL	Physique médicale.
FOIX	Pathologie médicale.	TANON	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER	Pathologie médicale.	VAUDESCAL	Obstétrique
HEITZ-BOYER	Urologie.	VERNE	Histologie.
HOVELACQUE	Anatomie.	VILLARET	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.	WELTER	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER	Histologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE. . .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale
LAIGNE-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBGJLLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LÖPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail-les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
N...		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

Hommage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1912-1913

M. LE DOCTEUR PICQUÉ (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR E. SERGENT

M. LE DOCTEUR POTHERAT

Externat

1914

M. LE PROFESSEUR F. LEGUEU

1919-1920

M. LE DOCTEUR KLIPPEL

1920-1921

M. LE DOCTEUR A. CAUCHOIX

1921-1922

M. LE DOCTEUR L. QUEYRAT

M. LE DOCTEUR RUDEAUX

MEIS ET AMICIS

Introduction

Si nous avons réuni dans un même travail et sous un titre commun la thiosinamine et le soufre, c'est parce que nous voulons essayer de démontrer que l'emploi de la thiosinamine en thérapeutique n'est qu'un cas particulier de la médication soufrée.

Nous avons été frappé, depuis longtemps, des propos contradictoires qui étaient tenus autour de nous sur la thiosinamine. Tantôt elle constituait une drogue à peu près miraculeuse, tantôt ce n'était qu'un médicament dont la réputation avait été faussement favorisée par les Allemands. On l'accusait même d'être nuisible et de provoquer, pendant ou après son emploi, des désordres souvent graves (destruction de cicatrices fragiles, laxité des liens articulaires). Il nous a paru intéressant d'étudier cette question et d'essayer de la mettre au point.

Notre qualité de pharmacien, préparant une thiosinamine spécialisée depuis de longues années sous deux formes très différentes, nous faisait un intérêt direct de nous renseigner à ce sujet, et nous mettait à même d'avoir certaines indications personnelles et précises.

Nous avons fouillé la bibliographie, nous avons interrogé dans notre entourage ceux qui connaissaient et

employaient la thiosinamine. Nous avons traité par ce médicament quelques malades. Après avoir recueilli des opinions et des faits, nous avons obtenu un ensemble duquel nous avons cru pouvoir tirer quelques enseignements nouveaux. Cette thèse sera donc surtout théorique. Nous la diviserons en deux parties principales :

I. La thiosinamine en thérapeutique. Ses différentes formes. Ses indications. Ses succès. Ses insuccès. Leurs causes.

II. Comment agit la thiosinamine ? Cas particulier de la médication soufrée. Théories nouvelles sur lesquelles nous appuyons notre opinion.

Au cours de nos recherches, nous avons rencontré partout l'accueil le plus aimable et le plus empressé, tant dans les hôpitaux que dans les milieux vétérinaires, tant dans les laboratoires que dans les bibliothèques.

Nous exprimons notre profonde et très respectueuse gratitude à M. le Professeur P. Carnot, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse, ainsi qu'à M. le Professeur Ch. Moureu, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous préciser ses plus nouvelles théories.

Nous exprimons notre particulière reconnaissance à M. le Professeur G. Petit, de l'Ecole d'Alfort, dont l'accueil très bienveillant, les indications précieuses et répétées nous ont considérablement aidé pour nos recherches dans le domaine vétérinaire.

A M. le Docteur Flurin, de Cauterets, dont les suggestions originales sont à la base de cette thèse.

A M. le Docteur Médynski, dont les travaux sur la pousse équine sont à l'ordre du jour, et qui a bien voulu éclairer notre religion avec une rare complaisance.

A notre ami, le Docteur F. Mercier, Préparateur de Pharmacologie et de matière médicale à la Faculté de Médecine de Paris. Il nous a facilité les recherches expérimentales. C'est à lui que nous devons les tracés qui illustrent cette thèse.

Qu'il nous soit permis d'adresser un remerciement liminaire à tous ceux qui nous ont si largement donné leur appui ou leur concours.

PREMIÈRE PARTIE

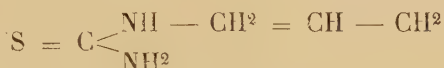
La Thiosinamine en Thérapeutique

La thiosinamine est classée par les formulaires dans l'arsenal thérapeutique, parmi les antiscéléreux. En réalité, elle a une situation un peu particulière, car aucun médicament jusqu'à ce jour, n'a pu lui être comparé, tout au moins dans sa façon de se manifester.

En effet, elle *gonfle, ramollit, assouplit les tissus durs* d'origine pathologique. Pour bien saisir ses propriétés thérapeutiques et ses indications, il importe de connaître ses caractéristiques physiques, chimiques et pharmacologiques. De nombreux médecins les ignorent. C'est pourquoi nous allons les reprendre ici, après en avoir nous-même vérifié et contrôlé la plus grande partie. Les études qu'on trouve habituellement dans la bibliographie, datent déjà de plusieurs années. Nous y avons relevé de nombreuses erreurs que nous avons rectifiées dans la mesure de nos moyens.

PHARMACOLOGIE.

Découverte en 1833, par Dumas et Pelouze, la thiosinamine est une combinaison de l'ammoniaque avec l'essence de moutarde ou isosulfocyanure d'allyle. Sa formule est :

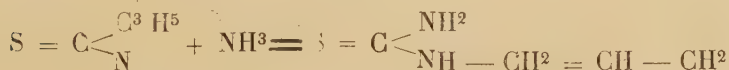


Elle peut être considérée comme le résultat de la substitution dans un des groupements NH^2 de la *sulfo-urée*

$S = C \begin{smallmatrix} \text{NH}^2 \\ \text{NH}^2 \end{smallmatrix}$ d'un atome d'hydrogène par le radical allyle : $\text{CH}^2 = \text{CH} - \text{CH}^2$ ou $\text{C}^3 \text{H}^5$.

Sa dénomination chimique est : *allylthiocarbamide*, ou *allylsulfo-urée*. C'est par Will et Warrentrapp qu'elle a été appelée *Thiosinamine*.

Elle se forme par action de l'ammoniaque en solution aqueuse sur l'essence de moutarde.



Isosulfocyanure d'allyle + ammoniaque = thiosinamine
 C^8

La réaction se fait lentement à froid. Si, dans un flacon bouché à l'émeri, on introduit *un* volume d'essence de moutarde et *quatre* volumes d'une solution concentrée d'ammoniaque, et, qu'après avoir agité, on abandonne le mélange à lui-même, il se dépose au bout de quelques jours de beaux cristaux de thiosinamine.

Pratiquement, on chauffe à 40° en vase clos 2 parties de Sulfure d'allyle (essence d'ail) ($\text{C}^3 \text{H}^5$) ^2S une partie d'alcool absolu et sept parties d'ammoniaque marquant 0,960 au densimètre. On concentre le mélange au bain-

marie ; par refroidissement, il se fait des cristaux de thiosinamine.

Dans l'industrie on la prépare en partant de l'essence de moutarde.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

La thiosinamine se comporte comme une base et donne avec les acides, des sels dont seul le chlorhydrate est cristallisable. Les bases faibles — éthylamine, méthylamine, phénylamine — donnent avec la thiosinamine de nouvelles bases. Les alcalis caustiques mettent lentement en liberté l'ammoniaque. Les oxydes métalliques enlèvent à la thiosinamine son soufre en donnant une nouvelle base organique la *sinamine* $C^8H^2N^2$.

La solution aqueuse au $1/30^\circ$ donne avec l'iodo-mercure de potassium alcalin un précipité noir de sulfure de mercure HgS .

Le nitrate d'argent (NO^3Ag) en solution neutre ne donne aucun précipité dans la solution aqueuse de thiosinamine, mais la moindre trace d'alcalinité donne immédiatement un précipité noir de sulfure d'argent Ag^2S .

Même réaction avec les sels de plomb, mais un peu moins sensible.

La thiosinamine est détruite par la chaleur.

Un procédé de dosage de la thiosinamine est inscrit au *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1923, p. 334.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

Cristaux blancs, brillants, polymorphes où dominent les prismes droits à base rhomboïdale. Inodores. Saveur

amère, fondants entre 70° et 78°. La solubilité et le point de fusion varient avec les échantillons commerciaux. Très peu soluble dans l'eau froide, un peu plus dans l'eau chaude et la glycérine, la thiosinamine est très soluble dans l'alcool et l'éther.

FORMES PHARMACEUTIQUES.

La solution aqueuse de thiosinamine est très instable. Il fallait un moyen d'utiliser la thiosinamine en solution. Von Hebra, l'a introduite en thérapeutique sous forme de solution alcoolique pour injections sous-cutanées. Ces injections étaient extrêmement douloureuses. Rénon en France préconisait la solution aqueuse à 4 % dans laquelle on peut remplacer l'eau par du sérum artificiel. Il recommandait de : « Ne pas chauffer pour ne pas décomposer le produit qui, même après filtration reste toujours opalescent ».

Rénon donnait la formule suivante :

Thiosinamine	1 gr.	{ 1 cc. = 0 gr. 04 de thiosinamine.
Eau distillée.	25 cc.	

en injections sous-cutanées, 5 cc. par jour.

Ces injections étaient indolores et ne laissaient aucune induration au niveau de la piqûre mais étaient toujours un peu troubles.

Van Horn, puis Duclaux (Paris), ont préconisé des solutions glycériques ou glycéro-aqueuses à chaud, à des taux variés et après eux, Baumstark, Tabora, Friedländer ont utilisé des solutions semblables, mais ont dû les abandonner, car elles recristallisaient à froid. Il

fallait les chauffer à nouveau ; or les chauffages répétés décomposaient la thiosinamine.

Hebra, puis Sugar, Hans Hartz, Latzko, Richter employaient des solutions alcooliques à 15 %. Lermoyez, Mahu et Horeau, ont utilisé les mêmes pour bains d'oreilles. Elles étaient très douloureuses; pour remédier à cet inconvénient, les uns ajoutaient à la solution un quelconque analgésique, les autres faisaient une injection préalable de cocaïne. Tous ces procédés étaient défectueux, ou trop compliqués ou douloureux.

On a cherché divers procédés pour mettre la thiosinamine en solution, de préférence aqueuse. On a remarqué que certains corps favorisaient cette dissolution. Tels étaient le chloral, certains phénols (acide phénique, pyrogallol et surtout résorcine) certains acides aromatiques (ac. gallique, ac. benzoïque, ac. salicylique) et l'antipyrine.

Fibrollysine. — Le D^r Mendel d'Essen a obtenu en 1904, un sel double de thiosinamine et de salicylate de soude la **Fibrollysine** préparée par Merck de Darmstadt. C'est un composé analogue par sa constitution à la **Diurétine** qui est une combinaison soluble de théobromine et de salicylate de soude. La fibrollysine est assez soluble dans l'eau, peut s'administrer en injections sous-cutanées et intramusculaires indolores, et est encore utilisée actuellement en thérapeutique, surtout en Allemagne. Elle présente un grave inconvénient : c'est d'être **très peu stable**. Elle se décompose rapidement à l'air et à la lumière. Même en ampoules scellées elle se décompose si

le verre de l'ampoule est incolore. Elle cristallise parfois si vite qu'elle peut boucher les aiguilles pendant l'injection et donne des nodules indurés dans les tissus. Ce fait est à la base de nombreux insuccès thérapeutiques et de la répulsion qu'éprouvent beaucoup de médecins à l'endroit de la thiosinamine.

Le Dr Michel de Paris a préconisé la thiosinamine en

SOLUTION DANS L'ANTIPYRINE.

C'est en effet, et de très loin la combinaison la plus soluble, la plus stable, la moins douloureuse. La plupart des préparations de thiosinamine actuellement utilisées sont des solutions de ce corps dans l'antipyrine. $\frac{1}{2}$ molécule d'antipyrine, unie à 1 molécule de thiosinamine, donnent par simple trituration à la température ordinaire (20° à 25°) un liquide sirupeux, incolore, inodore, très soluble dans 3 parties d'eau. On obtient une solution limpide, nullement opalescente, très stable et se conservant presque indéfiniment même en ampoules de verre incolore.

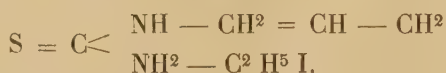
Non irritante, elle est **complètement indolore** en injections sous-cutanées ou intra-musculaires comme en applications externes. Elle est pratiquement **inaltérable** à l'air et à la lumière. C'est tout au plus si au bout de plusieurs mois dans un flacon en vidange, elle dégage une légère odeur d'ail ; en ampoules scellées elle ne subit pas de modification sensible.

Lermoyez, Mahu et Horeau entre autres ont employé avec satisfaction et succès cette forme en otologie.

Thiosinamine Cognet — La préparation de thiosinamine dont nous usons habituellement, la seule que nous ayons employée après avoir éliminé les autres, la « Thiosinamine Cognet » répond à cette formule et sur des centaines d'injections, ne nous a jamais procuré aucune espèce d'ennui. Elle est à 5 %.

Tiodine.

Il existe enfin une préparation de thiosinamine sensiblement différente des précédentes par sa composition comme par ses propriétés c'est la « **Tiodine** » de **Cognet**. C'est une combinaison de la thiosinamine avec l'iode, découverte par le D^r Max Weiss de Vienne il y a 20 ans, elle est préparée en faisant agir dans des conditions déterminées l'iodure d'Ethyle sur la thiosinamine. Les deux corps se combinent molécule à molécule et donnent un produit d'addition, **cristallisé**, de formule :



dont la dénomination chimique est *Thiosinaminéthyl iodide*. C'est donc une iodéthylthiosinamine $\text{C}^6 \text{S} \text{N}^2 \text{H}^{12} \text{I}$ de poids moléculaire = 322, **contenant 46,49 % d'iode** en combinaison organique.

Longs cristaux en aiguilles, incolores, fusibles à + 68° offrant une légère odeur de moutarde. Presque insolubles dans l'éther, assez solubles dans l'alcool, **Solubles en toutes proportions dans l'eau** propriété qui permet des injections faciles et tout à fait indolores.

En somme, la tiodine réalise une **combinaison organo-**

iodique à teneur élevée en iode — près de 50 % — dont le composant organique, au lieu d'être un protéique ou un glycérique comme sont la plupart des corps unis à l'iode dans les composés habituels, est la thiosinamine. Ceci est un avantage à notre avis : 1° Parce que des travaux récents (Péridaud, de Thiat, Vienne) tendent à montrer que la plupart des organo-iodiques courants, au lieu d'améliorer l'athérome l'aggravent ; 2° Parce que la présence de la thiosinamine ajoute à l'iode son pouvoir antiscéléreux, ici **discipliné** et moins brutal, et réalise grâce à son atome de soufre l'association **iode-soufre**, si recherchée, mais si difficile à obtenir en thérapeutique.

Nous avons dit que dans la Tiodine, l'action de la thiosinamine était « disciplinée ». En effet, alors que — nous le verrons au paragraphe suivant — la thiosinamine en **ramollissant** les tissus durs pathologiques, les gonfle pendant son action, la Tiodine **les gonfle pas**. Au lieu de ramollir, elle **assouplit**. Tout se passe comme si la thiosinamine, par son action passagère, préparait le terrain à l'action plus durable de l'iode. Ces images un peu théoriques correspondent assez bien à la réalité expérimentale et clinique. Alors que l'on a vu la thiosinamine seule, détériorer une cicatrice fragile, réveiller par exemple une hémoptysie chez un tuberculeux pulmonaire ayant cicatrisé un vaisseau lésé, **jamais la Tiodine** n'a pu être **inerminé** de la sorte. Ajoutons que la Tiodine ne provoque **jamais d'iodisme**.

Avant de traiter de l'action de la thiosinamine et de ses composés sur l'organisme, action qui varie un peu sui-

vant la forme pharmaceutique et le mode d'emploi auquel on a recours, nous indiquerons les divers moyens de s'en servir.

Modes d'emploi de la thiosinamine et de ses composés

Peu nombreux. La forme la plus courante sous laquelle on emploie la thiosinamine est l'injection hypodermique, parce qu'elle est la plus facile, la plus active et qu'elle est aujourd'hui indolore.

Dès son introduction en thérapeutique, von Hebra préconisait l'injection intramusculaire, mais il injectait ainsi que nous l'avons vu aux « Formes pharmaceutiques » une solution alcoolique atrocement douloureuse. Nous avons vu aussi que d'autres auteurs utilisèrent avec des solutions semblables ou analogues des analgésiques variés avant ou pendant l'injection et qu'ils en obtinrent des succès assez relatifs. Rénon préconisait des solutions différentes et indolores (isotoniques), mais toujours en injections. Van Hoorn, puis Duclaux, puis bien d'autres, injectaient la thiosinamine dans l'hypoderme ; la fibrolysine de Merck s'emploie en solutions injectables. Les solutions de thiosinamine dans l'antipyrine s'utilisent aussi de façon sous-cutanée, et la tiidine s'injecte à volonté sous la peau ou dans la profondeur musculaire. Ce mode uniforme d'employer un médicament dépend du

but que l'on se propose d'atteindre avec lui, et de son action physiologique. Le but à atteindre est d'assouplir un tissu dur. Par voie digestive l'action est trop faible et trop lente. Par voie hypodermique, au contraire, diffusion régulière et assez rapide vers le lieu d'élection. L'action physiologique est éphémère. — 24 heures en moyenne — et ne se développe d'une façon suffisante que 2 à 3 heures au plus tôt après l'injection. Il faut donc ne pas perdre trop de temps et se mettre dans des conditions assez précises d'intervention alors que des traitements mécaniques sont nécessaires. Il faut être à peu près sûr qu'à heure fixe, on pourra sous l'influence de la thiosinamine agir sur quelque bride fibreuse ramollie. Il est impossible d'attendre que le bon plaisir du tube digestif ou de ses annexes livrent à la circulation puis au tissu à traiter peu ou prou du médicament et de son action.

La thiosinamine est cependant utilisée sous des formes différentes. Mais on remarquera que ces formes ont cours dans les cas seuls où l'heure de l'action médicamenteuse est indifférente pratiquement. C'est ainsi que comme hypotenseur Rénon utilisait la thiosinamine seule sous forme de pilules, ou associée au *Cratægus* en cachets comme médication hypotensive phyto-chimique.

La Tiodine est aussi présentée en pilules comme hypotenseur, comme antiscléreux général, comme iodique.

On a essayé enfin la thiosinamine par voie intra-veineuse chez l'homme et chez les animaux (car la médecine vétérinaire a, surtout dernièrement, étudié de très près la thiosinamine). On a essayé les solutions que nous con-

naïssons déjà ; on a même essayé des mélanges thiosinamine-hexaméthylène tétramine. Ces injections ont été très bien supportées, mais à notre avis étaient inutiles, au moins chez l'homme. En effet, d'un point de vue général, on a beaucoup trop généralisé l'emploi de la thérapeutique endoveineuse au cours de ces dernières années. Outre que certains médicaments donnent par cette voie des accidents de choc parfois graves, il est de nombreux cas où la voie intraveineuse supprime l'action thérapeutique du corps ainsi administré. Ce dernier est en effet éliminé beaucoup trop rapidement. Cette élimination rapide, parfois utile pour certains produits qui ne doivent pas séjourner trop longtemps dans l'organisme est nuisible à d'autres qui n'ont pas le temps matériel d'agir. Et s'il peut être indiqué pour les arsénobenzols par exemple, d'aller rapidement joindre un tréponème en un lieu peu accessible, en revanche, la thiosinamine n'a pas le temps d'aller ramollir une bride fibreuse résistante parce que bien et souvent depuis longtemps organisée.

Néanmoins nous allons énumérer quelques formules courantes de prescriptions de la thiosinamine et nous indiquerons les formules pour injections intraveineuses que préfèrent certains médecins et qui peuvent parfois trouver leur indication surtout lorsqu'elles sont combinées à d'autres thérapeutiques.

POSOLOGIE.

Thiosinamine.

Von Hebra utilisait une solution à 15 % de thiosinamine dans l'alcool. Une injection de 1 cc. tous les 2 ou 3

jours, même pendant plusieurs mois. La même solution fut utilisée par de nombreux médecins en France et surtout à l'étranger.

La Fibrolysine de Merck (Darmstadt, Allemagne) est une solution à 10 % de thiosinamine à l'aide du salicylate de soude.

1 cc. en injection intramusculaire tous les 2 ou 3 jours.
Rénon prescrivait :

Thiosinamine française...	1 gr.	{	1 cc. = 0 gr. 04 de thiosinamine
H ² O distillée.....	25 cc.		
5 cc. chaque jour.			

ou encore :

Thiosinamine française... 0 gr. 05
H² O distillée stérilisée.... 2 cc. \
pour une ampoule n° 10.
une injection tous les deux jours.

Comme hypotenseur léger, il prescrivait :

Thiosinamine française 0 gr. 05 ctgr.
pour une pilule n° 20.

Il employait encore :

Thiosinamine française... 0 gr. 05 ctgr.
Lactose..... 0 gr. 10 ctgr.
pour un cachet n° 20.

et il alternait cette médication avec

Teinture au 1/5 de *Cratægus oxyacantha*..... 30 gr.

XV gouttes à midi. XV gouttes le soir (soit 30 par jour de la teinture) dans un peu d'eau.

Rénon prescrivait la thiosinamine française comme étant un peu soluble dans l'eau, alors que la thiosinamine allemande ne l'était pas. Il recommandait de préparer à froid et de stériliser les ampoules avant d'y introduire la solution, pour éviter de décomposer la thiosinamine par la chaleur. Il croyait la thiosinamine antiseptique alors qu'en réalité elle l'est fort peu.

Le Dr Michel (Paris) qui le premier prépara une solution thiosinamine-antipyrine, indiquait :

Thiosinamine	15 gr.
Antipyrine	7 gr.50
H ² O distillée.....q. s. pour	100 cc.

C'était une solution à 15 %. 1 cc. tous les deux jours en injection hypodermique ou intramusculaire.

Les solutions les plus couramment employées actuellement sont des solutions établies comme la précédente, mais qui contiennent 10 % ou 5 % de thiosinamine. Nous avons toujours, quant à nous, donné notre préférence à la solution à 5 % — 0 gr. 10 de thiosinamine en ampoules de 2 cc. — car une telle solution est extrêmement maniable et indolore. On peut, à volonté, injecter le contenu de deux ampoules, mais il est des cas — **Sténoses au début — Fibroses en voie de formation — où il est bon de n'employer la thiosinamine qu'à petites doses.** Certains médecins, pour avoir méconnu ce détail, ont eu autrefois de sérieux ennuis — laxités articulaires, etc. — après emploi de la thiosinamine et l'ont abandonnée.

La thiosinamine de Cognet, la seule que nous ayons utilisée, est à 5 % et ne nous a jamais procuré que des satisfactions.

Unna, et d'autres après lui, se sont servi de savons, pâtes et pommades à la thiosinamine. Ces préparations pour être agissantes exigeaient une teneur élevée en thiosinamine dont elle contenait couramment 10 %, 20 % et même 30 %. Ces produits n'ont pas donné de résultats thérapeutiques appréciables, mais ont provoqué fréquemment des réactions inflammatoires et douloureuses si intenses qu'ils ont été abandonnés.

Les solutions que l'on utilisait pour injections intraveineuse de thiosinamine étaient des solutions isotoniques. On peut très facilement injecter des solutions non isotoniques, car on n'emploie guère pour la thiosinamine — comme pour de nombreux autres corps, les arsénobenzènes, notamment — que de faibles quantités de produit actif en solution ou en suspension dans un petit volume de liquide, ce qui n'a guère d'action sur la masse ni sur la concentration sanguine.

La formule qui a nos préférences, — bien que nous ne l'ayons que peu employée — voir plus haut p. 22 et la suivante :

Solution de thiosinamine dans l'antipyrine à 5 %.. 2 cc.
Soit 0 gr. 10 de thiosinamine.

C'est la même solution et la même dose que nous employons pour injections hypodermiques. On peut même injecter double dose, soit 4 cc. (0 gr. 20) ou plus, sans aucun inconvénient.

Les doses moyennes de thiosinamine à prescrire dans un but thérapeutique, sont les suivantes :

Doses quotidiennes **5 à 15** centigrammes en une ou en plusieurs fois par cachets ou pilules (formes peu employées) ; en une seule fois par injections.

Trois fois par semaine : **10 à 25** centigrammes en une seule injection ou en plusieurs cachets ou pilules.

Ces doses peuvent être employées sans crainte, quel que soit le mode d'introduction du médicament dans l'organisme.

Tiodine.

Le mode d'emploi de la « Tiodine », à cause de sa constitution, est un peu différent.

Les doses thérapeutiques moyennes en sont à peu près les mêmes que pour la thiosinamine seule, mais alors qu'on pourrait presque sans inconvénient donner des doses de thiosinamine allant jusqu'à 1 gramme et 1 gr. 50 en un jour, il ne faut guère — sauf exception — dépasser 0 gr. 60 à 0 gr. 80 de Tiodine en 24 heures, sa teneur en iode de près de 50 % imposant des doses modérées. Ces doses moyennes sont :

Pilules : 0 gr. 05 cent. de Tiodine par pilule ; 2 à 5 par jour.

Ampoules : 0 gr. 20 cent. de Tiodine par ampoule ; 1 tous les deux jours.

Avec ces doses, jamais nous n'avons eu le moindre ennui, tant du fait de l'iode que de celui de la thiosinamine. Nous n'en avons pas non plus relevé chez les très nombreux médecins que nous avons interrogés à ce sujet après qu'ils en eurent fait usage.

La Tiodine (association thiosinamine et iode, [47 %]) peut s'employer aussi en injections intraveineuses et même avec plus de succès que la thiosinamine, car les indications en sont un peu différentes (voir plus loin : Applications thérapeutiques et indications).

Nous utilisons dans ce but la même solution aux mêmes doses que pour les injections sous-cutanées, soit 1 ampoule de 1cc. contenant 0 gr. 20 de Tiodine, sans aucun inconvénient, la toxicité de la Tiodine s'étant montrée au cours de nos expériences de l'ordre de 0 gr. 10 centigrammes par kilogramme. Voir plus loin le tracé que nous avons obtenu avec cette dose. Ne pas oublier que la tiodine contient près de 50 % diode ce qui lui assure une action très différente de celle de la thiosinamine, mais aussi une toxicité plus grande.

Action sur l'Organisme de la Thiosinamine et de ses Composés

PHYSIOLOGIE.

Dans la suite de cette thèse, chaque fois que nous emploierons le mot thiosinamine, ce sera pour désigner la solution de thiosinamine dans l'antipyrine. C'est celle dont nous nous sommes servi, c'est de beaucoup la plus active en même temps que la plus inoffensive. C'est la plus maniable, car inaltérable et s'injectant d'une façon parfaitement indolente. Les solutions à 5 % que nous avons utilisées (Thiosinamine Cognet) permettent un emploi thérapeutique particulièrement souple, étant donnée leur teneur modérée en principe actif. Les autres préparations — thiosinamine pure, dans l'alcool ou dans l'eau, thiosinamine combinée au salicylate de soude — sont abandonnées (alcool), ou peu fréquentes (eau), ou difficilement utilisables (salicylate). A part leurs sérieux inconvénients, elles agissent d'ailleurs de façon identique à la solution dans l'antipyrine. Nous pouvons donc adopter un terme générique avec d'autant plus de facilité que la molécule antipyrine n'entrave en rien l'action

de la thiosinamine et qu'elle semble n'avoir d'autre action thérapeutique que d'aider l'injection à n'être pas douloureuse. Lorsque nous voudrions désigner les solutions où la thiosinamine est en combinaison avec le salicylate de soude, nous leur donnerons le nom déposé par les Allemands de « fibrolysine ». Et quand il s'agira de la combinaison iode-thiosinamine, nous la désignerons sous son nom déposé de Tiodine.

La thiosinamine manifeste à l'égard des tissus cicatriciels, fibreux ou scléreux, une action élective qui s'exerce à distance. Il est tout à fait inutile — comme cela s'est fait si souvent — de **l'injecter dans le voisinage immédiat ou même « in situ. »** L'action n'en est ni plus intense, ni plus rapide. On risque seulement en agissant ainsi, de rencontrer des tissus peu perméables qui réagissent avec violence et douleur.

Von Hebra est le premier qui l'ait introduite en thérapeutique. Il avait obtenu un résultat intéressant dans un cas de rétraction cicatricielle qui avait provoqué la flexion des doigts. Il obtint l'extension complète après *vingt-deux* injections de la solution alcoolique à 15 %. Enthousiasmé, il entreprit de modifier et de guérir les cicatrices lupiques. Effectivement, il publiait au 2^e Congrès International de Dermatologie, réuni à Vienne, en 1892, des résultats encourageants et il en décrivait complaisamment les effets.

Pour bien étudier ces effets, il convient d'examiner l'action de la thiosinamine sur un tissu accessible à la vue, une cicatrice cutanée par exemple, formée depuis

longtemps, plusieurs mois ou mieux plusieurs années, et indolore.

Trois ou quatre heures après l'injection, les tissus de cicatrice proprement dits, fibreux, sont un peu plus rouges qu'ils ne sont habituellement, puis cette rougeur diminue et devient périphérique, alors que la partie centrale pâlit et devient livide. En même temps, cette dernière se gonfle petit à petit sans exsudation. Elle donne à la vue comme à la palpation, l'impression d'avoir été « imbibée de liquide ». Elle se laisse plisser, comprimer et déformer. Parfois même, cette cicatrice ancienne qui était normalement indolore, devient non pas douloureuse mais sensible. Van Hoorn signale même quelques phénomènes réactionnels très brusques avec sillons cutanés et exsudat séreux au niveau de la lésion, le tout s'accompagnant d'une sensation locale très nette de chaleur et de tension. Jamais, avec les doses modérées que nous avons mises en œuvre, nous n'avons constaté ces phénomènes excessifs.

Dans des conditions normales, le gonflement qui se produit peu à peu, va en s'accroissant jusqu'à la huitième ou dixième heure après l'injection, puis il disparaît progressivement et 24 à 30 heures environ après l'injection, tout est rentré dans l'ordre. La cicatrice a repris son aspect normal, sa sensibilité momentanée a disparu.

Si pendant la période d'assouplissement, de ramollissement maximum, on prélève un échantillon du tissu fibreux boursofflé et qu'on le porte sur la platine du microscope, on lui trouve un aspect histologique expliquant et confirmant l'aspect qu'il présentait à l'œil nu.

En effet, le tissu de cicatrice a perdu sa texture normale : les fibres conjonctives ne sont plus nettement délimitées ; leurs limites sont indistinctes, leurs contours sont flous ; elles semblent boursoufflées, dissociées, dilacérées, et les noyaux en sont rejetés loin les uns des autres, irrégulièrement. On croirait avoir sous les yeux un lambeau de tissu œdématisé. Tout se passe comme si la thiosinamine provoquait dans le tissu conjonctif une inhibition séreuse comparable à celle de la stase veineuse (méthode de Bier). Cette action n'intéresse jamais aux doses thérapeutiques le tissu conjonctif normal, adulte et sain. Au contraire, les fibres du tissu conjonctif jeune se ramollissent et reviennent à des caractères embryonnaires.

Aux doses toxiques, Doellken et Lange ont obtenu chez la grenouille un *anasarque diffus* et persistant. Certains malades ont même montré, paraît-il, une sensibilité particulière à l'égard de la thiosinamine et présenté des accidents analogues à ceux que pourrait provoquer une dose excessive. Tedeschi ayant eu sous les yeux un cas semblable, en donne une description précieuse : « D'abord des fourmillements dans les extrémités, puis, lors d'une nouvelle injection, un œdème considérable de tout le tronc, de la face et des membres supérieurs, mais sans aucun trouble circulatoire et sans albumine. Ces phénomènes disparurent sans laisser de traces ». Aux doses thérapeutiques, la thiosinamine fait preuve chez les animaux d'une *intéressante innocuité*. Les chiens deviennent voraces et engraisser ; ils éprouvent du médicament un effet tonique net, puis à la longue, après de

nombreuses injections, ils présentent des phénomènes de lassitude manifeste qui augmente jusqu'à devenir une somnolence presque ininterrompue. La cessation du traitement suspend ces symptômes.

A très fortes doses, la mort survient rapidement et semble à l'autopsie avoir été provoquée par œdème pulmonaire, presque toujours accompagné d'hydrothorax.

Chez l'homme, la thiosinamine employée à doses modérées et répétées, donne lieu d'abord à des *effets toniques* avec augmentation de poids. Chez certains malades — rares — on peut observer une céphalée légère et une sensation de fatigue qui disparaissent au bout de deux heures environ. A doses très élevées ou à la suite d'un traitement prolongé pendant de nombreux mois, on note une lassitude profonde avec céphalée et parfois obnubilation et nausées. *Jamais d'albumine.* Dans les débuts de la thérapeutique par la thiosinamine, alors que l'on injectait couramment des doses moyennes de 1 gramme par injection, certains malades ont présenté des symptômes d'intoxication au début avec céphalées vives, nausées, vomissements, diarrhée violente et sensation de faiblesse extrême. Ces symptômes disparaissaient rapidement avec la cessation du traitement. Van Hoori a pratiqué pendant plus de quinze mois chez deux femmes, deux ou trois fois par semaine, des injections hypodermiques d'un 1 cc. de solution alcoolique de thiosinamine à 15 %. A part la douleur locale, régulièrement ressentie, il n'observa chez elles qu'un léger degré d'inappétence et de fatigue dans les dernières semaines du traitement.

Chez les malades que nous avons traités et observés personnellement après leur avoir injecté deux ou trois fois par semaine des doses moyennes de 0 gr. 20 de thiosinamine par injection, nous n'avons jamais eu à noter aucun malaise. Quelques-uns — surtout lorsque nous les avons prévenus à l'avance ! — disaient percevoir dans les deux ou trois heures qui suivaient l'injection un *léger goût de moutarde*. La durée de cette sensation variait avec les malades : dix minutes chez quelques-uns, une heure et demie à deux heures chez d'autres. Ce phénomène s'explique par la décomposition de la thiosinamine dans l'organisme.

En effet, si une partie du médicament est excrétée par le rein dans son intégrité, la portion la plus importante est décomposée, mettant en liberté une molécule d'urée rapidement dissociée, un atome de soufre et une molécule du radical allyle qui fait éprouver au malade le goût de moutarde, d'ail ou d'oignon qu'il signale quand ce corps est éliminé au niveau de l'épithélium respiratoire. Lorsqu'on administre la thiosinamine par voie intra-veineuse, très rapidement (depuis quelques secondes jusqu'à 30 minutes après l'injection) l'haleine du malade prend une odeur d'ail caractéristique due à l'élimination massive du médicament décomposé.

La Tiodine se dissocie rapidement aussi dans l'organisme. Un *quart d'heure après l'injection, l'iode est décelable dans les urines* ; on l'y retrouve encore au bout de 48 heures et même de trois jours.

L'introduction de la thiosinamine dans l'organisme, sa dissociation et son élimination ne sont cause d'ailleurs

d'aucune modification sanguine, pathologique, durable même à l'occasion d'une injection intraveineuse. *In vitro*, après 5 à 6 heures, aucune altération, ni sérique, ni globulaire. Pas de coagulation. Même lorsque la stase sanguine est prononcée, aucune action fâcheuse sur l'endothélium veineux où on l'injecte directement (Marmoiton).

En réalité, Dolliker a montré par expérience sur les animaux, que la thiosinamine détermine dans le sang une *leucolyse* rapidement suivie d'une véritable *leucocytose*. Mais ces phénomènes se produisent et se succèdent avec une très grande rapidité.

Richter a étudié le sang d'un homme qu'on examinait avant l'injection, puis 30 minutes après, puis 4 heures après, enfin, le lendemain et le surlendemain. Il a noté : d'abord une diminution rapide du nombre des leucocytes qui tombait au tiers du nombre primitif. Mais 4 heures après, la teneur en globules blancs était redevenue normale. Dans les examens suivants, il constatait une leucocytose variable. Quant aux globules rouges, ils ne subissaient aucun changement ; leur valeur globulaire semblait augmentée.

Lewitt faisant la même étude, a rapporté des phénomènes identiques : diminution numérique des globules blancs et leucolyse, puis leucocytose suivie, avec retour rapide à la normale. Il ajoute qu'il put observer une leucocytose très intense et un notable accroissement de la *richesse* du sang en *hémoglobine*.

La *Tiodine* est facteur d'une élévation du nombre des globules blancs avec apparitions de gros mononucléaires

et de macrophages. Elle semble être un agent actif de *mononucléose*.

Sugar interprétait ainsi l'action de la thiosinamine :
« Elle ramollit les résidus inflammatoires des tissus de
« cicatrices, rend leur résorption plus facile par les leu-
« cocytes qui, plus abondants dans le sang, sont appelés
« vers les cicatrices par une sorte de chimiotactisme po-
« sitif. Ces leucocytes y affluent et s'y comportent en
« phagocytes vis-à-vis du tissu conjonctif pathologi-
« que ».

La thiosinamine enfin possède un pouvoir **diurétique** très sensible (Manquat), qui coïncide avec le processus de résorption des cicatrices. Cette qualité, d'après Mertens, tiendrait à une action directe du médicament sur l'épithélium rénal (Affinités chimiques de la thiosinamine). Elle peut aussi résulter d'une meilleure irrigation des organes et en particulier des reins, sous l'influence des modifications circulatoires (Marmoiton).

Nous établirons dans la deuxième partie de cette thèse quelle est notre opinion sur le mode d'action de la thiosinamine.

MÉCANISME THÉRAPEUTIQUE.

Un fait est saillant dans l'**action** de la thiosinamine, c'est qu'elle est **éphémère**. Et c'est ce caractère passager qui va régler la façon de l'utiliser.

Nous verrons plus loin, à propos de la médecine vétérinaire, puis chez l'homme que la thiosinamine a aussi une action durable, mais dans des troubles pathologiques très différents de ceux qui nous occupent actuelle-

ment. L'action sur les fibroses et scléroses ne dure pas, ou tout au moins n'est utilisable que pendant un maximum de vingt-quatre heures. Il faut donc profiter de ce délai, et l'ignorance de cette notion est à la base de très nombreux insuccès thérapeutiques.

Il nous souvient qu'avant la guerre de 1914, alors que sous l'impulsion allemande on commençait à employer en France la thiosinamine, nous en avons vu pratiquer des injections dans des cas variés. Lorsque le malade avait sous l'épiderme de la cuisse ou du bras un centimètre-cube de fibrolysine, on lui disait : « Revenez dans huit jours ». Une semaine après, il reparaisait ; on examinait alors sa cicatrice ou l'on essayait de dilater son urèthre. Aucune modification ! La cicatrice était aussi rigide, l'urèthre aussi imperméable ! Et le praticien le mieux intentionné à l'endroit des médications nouvelles... essayait autre chose.

Nous avons appris depuis que la thiosinamine ne constitue pas un mode de traitement des scléroses ; elle ne suffit pas à les atténuer ou les faire disparaître ; elle **n'est qu'un adjuvant permettant l'emploi de moyens mécaniques appropriés**. Elle assouplit, elle ramollit un tissu dur, elle le rend plastique, elle le **rend apte à se laisser dilater, masser, modifier, étirer** par quelque procédé que ce soit. C'est pendant la période de **ramollissement** même qu'il faut **intervenir**, à peu près **entre la 7^e et la 15^e heure** après l'injection, moments de souplesse maxima. Et les processus fibreux ou scléreux atteignant les organes les plus variés, on aura recours à des moyens mécaniques très différents. C'est ainsi qu'un

urèthre rétréci sera dilaté par des sondes ou des béniqués, qu'une maladie de Dupuytren ou une vieille arthrite seront justiciables de massages et de mobilisation, et que l'emphysème pulmonaire réclamera une gymnastique respiratoire indispensable. Sachs, pour dilater une sténose pylorique, n'a-t-il pas fait ingérer — avec succès — des aliments à ses malades pendant la période de ramollissement ? Un autre Allemand dont le nom nous échappe n'a-t-il pas préconisé sous l'influence de la thiosinamine de brusques alternatives d'ombre et de lumière pour essayer d'étirer les synéchies iriennes d'un vieillard ? *En réalité, chaque praticien peut trouver dans sa seule inspiration le moyen mécanique qui lui paraît le mieux approprié à agir sur un tissu dur suivant le siège de ce dernier.* Et tandis qu'il emploiera le dilateur pour refaire le calibre d'un œsophage, il massera doucement des adhérences péritonéales, il massera plus énergiquement une prostate hypertrophiée par le tissu fibreux.

La thiosinamine en favorisant la résorption du tissu cicatriciel et en empêchant ou supprimant sa rétraction par suite du relâchement des fibres conjonctives, peut donc être administrée dans tous les cas où on doit remédier au développement exubérant d'un tissu fibreux ou lutter contre sa rétractilité (rétrécissements, adhérences, attitudes vicieuses, etc...).

Mais l'intervention d'une **action mécanique** sur le tissu scléreux assoupli est **indispensable**. Une sténose déjà formée ne subira aucune modification appréciable, même sous l'influence la plus énergique d'un traitement par la

thiosinamine si elle n'est pas distendue par une action mécanique, tantôt un agent extérieur (massages-dilatateurs), tantôt les fonctions de l'organe (pylore, observation de Sachs), tantôt la motricité même de l'organe (artères).

Et cette action double (thiosinamine, plus intervention mécanique) ne doit en aucun cas faire négliger tous les autres *moyens thérapeutiques* habituellement mis en œuvre (régime, physiothérapie et tous agents physiques, électricité, etc.). La *thiosinamine ne les remplace pas* ; elle leur permet d'agir et d'obtenir un succès là où souvent ils se montrent impuissants.

Certains organes sont inaccessibles, de par leur siège aux interventions mécaniques. Telles sont les artères, dans l'artério-sclérose. La thiosinamine leur rend cependant des services, car elles bénéficient comme traitement mécanique de leur propre mobilité au passage de l'ondée sanguine. Les résultats en sont moins palpables évidemment, mais ils existent et de belles observations ont pu être prises où il est démontré que la thiosinamine (surtout sous forme de tiodine), agit très favorablement sur les fibroses cardio-vasculaires.

De semblables traitements sont à poursuivre, d'autant plus que la thiosinamine ne s'élimine pas aussi rapidement qu'elle semble le faire. Evidemment, la cicatrice gonflée et ramollie que nous avons étudiée précédemment a repris son aspect normal 24 heures environ après l'injection, mais 36 heures, 40 heures, 48 heures après et plus longtemps bien souvent, on retrouve dans les urines du patient de la thiosinamine. Et nous avons vu

certaines malades à l'urèthre rétréci, qui pour des motifs quelconques, restaient 8 ou 10 jours sans recevoir d'injections. Par curiosité, nous avons essayé de les dilater : sans que cela soit aussi facile qu'après l'injection, ces malades se laissaient dilater plus aisément qu'avant le début de leur série de piqûres. Après un certain nombre d'injections, ils semblaient être imprégnés de thiosinamine et dans leurs urines, nous en avons trouvé des traces. D'ailleurs, la thiosinamine ne doit pas son pouvoir antiscleureux à une action de présence. Elle est en partie seulement excrétée par les reins ou les voies respiratoires. Une autre portion se décompose dans l'organisme et met en liberté ses éléments qui suivant leurs affinités propres se laissent éliminer ou vont se fixer. Le plus important est, à notre avis, le *soufre* qui, est l'élément actif dans la thiosinamine. Cet atome de soufre ne s'élimine pas aussi rapidement que le radical « allyle » et continue son œuvre thérapeutique.

L'étude de la thiosinamine chez le cheval, nous a montré qu'il existe des affections où la thiosinamine joue un rôle tout différent du rôle antiscleureux et jouit de propriétés particulières, pas ou peu connues jusqu'à ce jour. (Voir au chapitre : Thérapeutique vétérinaire).

La *Tiodine* (combinaison iode-thiosinamine) offre un mécanisme thérapeutique différent. Par sa composition et par son but, elle ne nécessite *aucun moyen mécanique* pour aider son action. Par sa composition, car l'iode qui entre en sa constitution, lui assure une action durable — il est décelable dans les urines après 48 heures — car la thiosinamine assouplissant seulement

les tissus durs pathologiques sans les gonfler nullement, n'appelle aucune intervention étrangère. Par son but, car ce médicament s'adresse plutôt aux affections internes. C'est lui surtout qui améliore les fibroses cardio-vasculaires. Il est indiqué dans les scléroses médullaires les plus variées, les manifestations « arthritiques » et lithiasiques et bien d'autres perturbations où les manœuvres mécaniques sont impossibles.

La tiordine agit seule et doucement.

POUVOIR BACTÉRICIDE. — Il est très faible. Rénou le croyait assez important et recommandait de préparer ses solutions à froid pour éviter de décomposer la thiosinamine, très sensible à l'action de la chaleur. Il ajoutait que la solution au 1/40^e constituait un bon antiseptique. C'était là une erreur. La thiosinamine plus complètement étudiée depuis cette époque (1910) s'est révélée comme n'ayant que peu de propriétés microbicides. Van Horn qui a étudié ce point d'assez près est affirmatif. Dans une culture il mettait quelques gouttes d'une solution à 10 %, de thiosinamine ; le développement de certains microbes s'en trouvait entravé. Mais, même après un contact de plusieurs jours, ces mêmes microbes transportés dans un milieu approprié, *retrouvaient toute leur vitalité*. Il répéta ses expériences avec un contact encore plus prolongé et des doses élevées de thiosinamine : le résultat fut identique ; les microbes après plusieurs jours de vie latente et atténuée dans la thiosinamine retrouvaient facilement tout leur pouvoir. Ces expériences faciles à reproduire confirment toujours les pre-



Innocuité de la Thiosinamine

miers résultats obtenus et sont d'ailleurs en faveur de la faible toxicité de la thiosinamine vis-à-vis des individus.

TOXICOLOGIE.

Nous avons vu précédemment qu'à la longue, les injections de thiosinamine pouvaient déterminer même à doses modérées des phénomènes de lassitude et de somnolence et que la cessation du traitement faisait disparaître immédiatement ces inconvénients. Les doses très élevées, plusieurs grammes, provoquent chez l'homme des symptômes d'intoxication au début, d'ailleurs assez irrégulièrement et certains malades ont toléré de fortes doses sans aucun inconvénient.

Chez le lapin on observe tremblement puis somnolence et apathie. Chez le rat : 0 gr. 05 donnent sans période d'excitation une narcose profonde avec respiration régulière. Chez un chien de 10 kg., une dose de 0 gr. 03 par kilogramme soit en tout 0 gr. 30 fut très bien supportée. On renouvelle l'injection 30 minutes après, avec la même dose, sans aucun incident. Notre précédent tracé a été pris dans ces conditions et montre, ainsi que nous l'avons signalé déjà, **l'absence de pouvoir hypotenseur de la thiosinamine.**

La fibrolysine présente le même degré de toxicité que la thiosinamine pure. La thiosinamine-antipyrine jouit des mêmes propriétés. C'est cette forme que nous avons utilisée pour nos expériences comme pour nos traitements.

La tiidine n'est pas toxique aux doses faibles et thé-





Action hypotensive et toxicité de la Tiodine

Pression normale au départ..... 15,5/16.

1^{re} injection (0 gr. 60 soit 0 gr. 06 par kg.)

1/4 d'heure après, la pression tombe à 11/11,5. — La chute de pression n'est accompagnée d'aucun phénomène morbide.

2^e injection (0 gr. 60 soit 0 gr. 06 par kg.).

Immédiatement, convulsions. La pression tombe à 6,5/7. Mort en 15 minutes.

rapeutiques et ne donne pas lieu à des phénomènes d'iodydisme.

La dose de 0 gr. 20 par kilogram de cobaye est mortelle et tue l'animal en 10 minutes, en injection intrapéritonéale. Les doses de 0 gr. 04 et 0 gr. 08 par kg. sont inoffensives. Il faut dépasser la dose de 0 gr. 10 par kg. pour voir apparaître des phénomènes toxiques mais non fatalement mortels.

Le tracé ci-joint montre qu'elle devient toxique à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilogramme. Un chien de 10 kg. ayant reçu 0 gr. 60 de tiodine soit 0 gr. 06 par kg, n'en souffre pas et ne montre qu'une hypotension nette. Une nouvelle dose de 0 gr. 60 injectée au bout d'une heure, le tue en 30 minutes avec convulsions et syncope respiratoire. (en tout 0 gr. 12 par kg.).

Ce tracé explique pourquoi certains malades supportent bien 0 gr. 50, 0 gr. 60 et même 0 gr. 80 de tiodine. Ils ne le supportent pas tous car la tiodine contient près de 50 % d'iode. Mais la dose courante, moyenne, de 0 gr. 20 par jour est sans aucun inconvénient, même par voie intraveineuse.

Applications thérapeutiques

Indications

Etant données les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la thiosinamine celle-ci va se trouver applicable à une quantité d'affections très diverses. Car si ces différents troubles pathologiques ont tous un important point commun : la *sclérose*, il n'en est pas moins vrai que leur siège, leur origine et leurs réactions organiques les isolent nettement les uns des autres en pratique. Il faut conclure en effet après ce que nous venons d'exposer que la thiosinamine trouve ses indications aussi bien chez un porteur de cicatrice cutanée que chez un ancien pleurétique, aussi bien chez un prostatique âgé que chez un enfant atteint de sténose œsophagienne après traumatisme. Et les premiers qui ont utilisé la thiosinamine en avaient fait une panacée, aggravée par la publicité copieuse dont les Allemands avaient soutenu leur fibrolysine.

Von Hebra après ses premiers succès dans une rétraction cicatricielle de la main n'avait-il pas entrepris d'améliorer les cicatrices lupiques ? L'expérience lui a donné raison dans certains cas. Plein d'enthousiasme alors,

il partait en guerre contre la tuberculose armé de la thiosinamine, et entraînant derrière lui une armée de médecins séduits par sa confiance et ses premiers succès. La tuberculose eut facilement raison de leur ardeur. Les uns après les autres, les militants de la thiosinamine connurent de lourdes défaites et parfois leurs malades furent victimes de graves accidents, alors inexplicables. La thiosinamine coupable d'une excessive popularité fut alors fort décriée en France comme à l'étranger. Actuellement après plusieurs années — dont cinq années de guerre — la thiosinamine a repris à l'étranger une place importante en thérapeutique, en France point. Quand on vient à en parler, on observe chez le médecin plusieurs attitudes fréquentes : les uns ne la connaissent que par ouï dire et n'osent l'employer à cause des opinions contradictoires qu'ils ont entendu émettre à son endroit. D'autres l'ont essayée et n'en ont obtenu que des ennuis ou rien du tout. Très nombreux sont ceux qui l'ignorent complètement même de nom. Quelques-uns enfin, parmi ceux qui en ont fait usage, s'en déclarent satisfaits. Certains de ces derniers en ont une expérience qui remonte à plusieurs années et l'emploient avec succès.

Après les graves échecs du début, quelques médecins pensèrent qu'ils étaient peut-être, beaucoup plus que le médicament, responsables des insuccès enregistrés, qu'ils l'avaient peut-être employé sans discernement, tantôt à doses trop élevées, tantôt à doses insuffisantes, tantôt dans des cas contre-indiqués. Ils refirent pas à pas le terrain trop vite parcouru en étudiant les actions et les réactions de la thiosinamine sur leurs malades. Ils res-

treignirent et précisèrent le champ de ses indications ; ils cherchèrent des solutions d'un emploi plus facile. Entre temps ils enregistrèrent quelques succès. Tousey put améliorer partiellement des *cicatrices lupiques*. Scholtz et Juliusberg prétendaient même en avoir guéri complètement. Ils confirmèrent aussi et expliquèrent leurs insuccès. Unna, Mracek et Ulmann après plusieurs échecs purent annoncer d'appréciables résultats. Scholtz signale notamment et avec complaisance, l'heureuse modification qu'il obtint dans une cicatrice cutanée, après guérison d'une ulcération lupique qui avait rétréci la bouche et les narines.

En même temps on remarquait l'influence de la thiosinamine sur les fibroses en général, et Aronheim constatait la guérison d'une *paralysie périphérique isolée, du médian*, consécutive à la cicatrisation d'une plaie siégeant à la paume de la main et ayant intéressé l'arcade palmaire superficielle. La cicatrice comprimait les filets nerveux. Cette paralysie disparut sous l'influence d'injections d'une solution alcoolique de thiosinamine à 15 %. Comme ce traitement coïncidait avec des massages il permit de mettre en valeur l'action de l'intervention mécanique.

Les *cicatrices après brûlures* furent heureusement transformées par les injections de thiosinamine avec disparition de la sensibilité douloureuse. Mellin, Woltke, Mendel et Dewenspeck puis Hirtler, de Metz en ont publié de très belles observations.

Tousey ayant étudié l'action de la thiosinamine sur les *chéloïdes*, obtint des résultats variables. Sur plusieurs

cas, il en signale trois qui furent positifs alors que Rille et Stintzing ont contesté cette action et n'ont rien obtenu. Unna, Caspary et Bettmann en revanche confirment les cas favorables signalés par Unna et prétendent avoir obtenu des améliorations. Marmoiton fait remarquer qu'il faut distinguer les chéloïdes vraies des *chéloïdes fausses* et pense que la thiosinamine possède une action sur les secondes, alors qu'elle est inactive sur les premières.

Hebra et Juliusberg ont essayé de traiter par la thiosinamine, la *sclérodermie*. Tous les deux ont employé soit des emplâtres locaux, soit des injections. Ils ont signalé des résultats favorables que Juliusberg qualifie de « frappants ».

Castellani s'étant attaqué à certaines formes d'*éléphantiasis* (sur lesquelles nous n'avons pas de précisions suffisantes) assure qu'il a pu au moins en corriger les déformations.

Lewandowsky s'est intéressé au *rhinophyma* dans lequel la thiosinamine, associée aux médications classiques, lui aurait permis d'utiles interventions.

Teleky publie des observations où sont décrites des guérisons de *sténoses œsophagiennes*.

E. Sachs et Pollak enfin publient des séries d'observations variées portant sur des *sténoses œsophagiennes* ou *pyloriques* sur des rétrécissements de l'urèthre et des canaux lacrymaux. E. Sachs notamment a publié une observation saisissante de guérison d'une sténose pylorique où la dilatation était effectuée par le *passage du*

bol alimentaire à travers l'orifice rétréci, mais ramolli, sous l'influence de la thiosinamine.

Lermoyez et Mahu ont publié des observations favorables en *oto-rhino-laryngologie*.

Anverny a assoupli des *arthrites chroniques ankylosées*.

Lévy-Weissmann dès 1913, signalait la perméabilité que lui avait procurée la thiosinamine dans deux cas de *rétrécissements uréthraux infranchissables*. Et tout récemment il citait de nouveaux cas identiques. Il emploie la thiosinamine française, en solution à 4 % dans l'eau distillée stérilisée. Au total, trois à cinq injections hypodermiques, à la dose de huit à vingt centigrammes.

Noyer depuis deux ans prépare sur le conseil du Dr. Flurin, de Cauterets, sa thèse de Doctorat en Médecine sur l'action de la thiosinamine dans *l'emphysème pulmonaire*. Cette thèse qui n'est pas encore parue contient de nombreuses observations où l'on peut voir que la thiosinamine associée aux mouvements respiratoires provoqués, procure aux emphysémateux une amélioration considérable.

O. Sachs avait assoupli des *corps caverneux sclérosés*.

Vleeschouwer après Marmoiton indiquait les indications de la thiosinamine en *ophtalmologie*.

Parmi tous ces auteurs et bien d'autres, beaucoup sont incontestablement sincères et dénués de toute suggestion. Nous pouvons donc conclure de leurs affirmations que la thiosinamine possède une action certaine. Nous avons voulu malgré cela la contrôler par nous-même.

Nous avons choisi au hasard quelques malades qui nous semblaient dignes d'être traités par la thiosinami-

ne (voir plus loin leurs observations). Bien que le temps nous ait parfois manqué ou que le malade se trouvant amélioré, ait suspendu son traitement, ces observations incomplètes nous ont semblé suffisamment probantes pour pouvoir être publiées. Notre conviction était d'ailleurs presque établie auparavant, les nombreux traitements par la thiosinamine que nous avons observés autour de nous ayant toujours donné des résultats satisfaisants lorsqu'ils étaient pratiqués à bon escient.

A ce propos, nous avons cru pouvoir faire quelques remarques très importantes qui règlent la thérapeutique actuelle par la thiosinamine.

1. Dans tous les cas de sclérose ou fibrose accessibles, **ne jamais négliger l'action mécanique** qui seule permet le succès.

2. Ne pas craindre d'effectuer un **traitement prolongé**. La durée de ce dernier varie avec la nature de l'affection et est très souvent beaucoup trop courte. Il ne faut jamais rechercher un succès rapide, mais penser au contraire qu'un tissu fibreux parfois depuis longtemps organisé ne cédera que sous les **assauts répétés** de la thiosinamine associée au **traitement mécanique**. Sinon, les tissus déjà assouplis peuvent retrouver en quelques mois leur rigidité et leur rétractilité. Il faut donc en principe, **continuer jusqu'à ce que le tissu dur ne le cède en rien comme souplesse au tissu normal**, et que tous les résidus inflammatoires aient disparu (Marmoiton).

3. Avant de commencer le traitement, s'assurer qu'il n'existe aucune contre-indication (voir plus loin).

4. S'assurer que l'on a bien affaire à une des indications de la thiosinamine, celles-ci étant constituées de préférence par les fibroses ou scléroses que nous appellerons *externes* (*arthrites fibreuses, cicatrices, sténoses, adhérences pleurales, péricardiques, péritonéales, emphysème, etc.*) comme accessibles à une action mécanique volontaire et la nécessitant, par opposition aux affections *internes* qui ne sont pas accessibles à une intervention volontaire ou qui n'en réclament pas une et qui sont plutôt du ressort de la Tiodine. Telles sont les *scléroses médullaires et cérébrales, tabes, etc., arthritisme, tuberculoses torpides, artério-sclérose, angine de poitrine, rhumatisme goutte, néphrites, hépatite interstitielle, dermatopathies parasitaires, etc.*

5. On peut enfin remarquer que la thiosinamine et surtout son composé la Tiodine trouvent leurs indications dans de nombreuses maladies justiciables de la thérapeutique *soufrée*. Et ce point, joint à d'autres, nous permettra d'avancer dans la deuxième partie de cette thèse que l'action de la thiosinamine constitue un cas particulier de l'action du soufre dans l'organisme.

CONTRE-INDICATIONS.

La seule, la grande contre-indication de la thiosinamine est constituée par la présence d'une **cicatrice fragile** quels qu'en soient le siège et l'origine. Chez un *tuberculeux* pulmonaire ayant fait des hémoptysies, il faut éviter l'usage de la thiosinamine, car on peut désorganiser une cicatrice constituée à grand'peine. Chez un *cancé-*

reux on a pu voir la thiosinamine réveiller une hémorragie foudroyante. Enfin, se méfier des « opérés du ventre ». Toutes les cicatrices de la paroi abdominale et de la base du thorax sont fragiles, même si elles sont parfaites au point de vue chirurgical, car distendues et ramollies par la thiosinamine, elles peuvent se détériorer sous l'influence d'une toux violente, ainsi qu'en peuvent occasionner les laryngites les moins graves.

On a encore signalé quelques motifs de contre-indications, beaucoup plus rares à la vérité. La thiosinamine aurait réussi dans certains cas à réveiller des processus tuberculeux dont elle rallumait la fièvre. On aurait vu des ostéo-myélites qui semblaient taries et guéries, se remettre à suppurer. Il est donc prudent de s'assurer qu'on ne va jeter le trouble dans aucun foyer inflammatoire latent. Mendel signale parfois des poussées thermiques inattendues chez des malades d'apparence normale. Le même auteur, après emploi de la fibrolysine chez un brûlé de la face et des mains, aurait provoqué une hyperthermie grave avec frisson. Ces phénomènes diminuèrent d'ailleurs avec les injections suivantes et ne se reproduisirent pas. Juliusberg a publié une note où il décrit un exanthème important survenu chez une jeune fille à l'occasion d'une injection de thiosinamine. Il augmenta la tolérance de sa malade par des doses croissantes, et cet accident ne se reproduisit plus.

Nous considérons ces cas exceptionnels comme accidentels et dus vraisemblablement à la nature des solutions autrefois utilisées (solutions alcooliques, fibrolysine) ou à leurs doses trop élevées, car parmi les très nombreuses

injections que nous avons pratiquées, nous n'avons jamais rien noté de semblable. Et la solution dans l'anti-pyrine semble devoir éviter ces surprises.

Il existe cependant, sans aucun doute, des *intolérances personnelles* vis-à-vis de la thiosinamine comme à l'égard de tout autre corps étranger introduit dans l'économie ; il est bon de s'en souvenir et, au besoin, de tâter la susceptibilité des malades avant traitement.

La seule contre-indication vraiment sérieuse, est la CICATRICE FRAGILE. Il suffit de l'éviter comme on évite chez l'enfant la prescription des opiacés.

Observations personnelles

Parmi les nombreux malades chez lesquels nous avons pratiqué des injections de thiosinamine, nous n'avons jamais noté d'incidents, ni même de malaises thérapeutiques. Nous avons toujours éliminé — de parti pris — les porteurs de cicatrices fragiles rentrant dans les catégories précédemment mentionnées et ceux qui présentaient un foyer inflammatoire insuffisamment éteint. Nos injections furent toujours indolores. Nous avons toujours utilisé pour les faire, la solution de *thiosinamine Cognet* à 5 % dans l'*antipyrine*. Après une première injection de 0 gr. 10 centigrammes « pour tâter la susceptibilité » et qui fut toujours bien tolérée, nous faisons deux ou trois fois par semaine, suivant les cas, des injections de 0 gr. 20 centigrammes chaque fois. Nous pensons que cette dose moyenne est optimale. En tous cas, elle nous a toujours donné un assouplissement suffisant et jamais d'accidents. Fréquemment avant de commencer la « série de thiosinamine », nous avons fait prendre au sujet, de la *tiodine sous forme de pilules* pendant une ou deux semaines. Chaque pilule est dosée à 0 gr. 05 centigr. de tiodine. Nous en prescrivions cinq par jour, ce qui représente pour un jour, 0 gr. 10 centi-

grammes d'iode environ et 0 gr. 15 de thiosinamine. Nous n'avons eu qu'à nous louer de cette façon de procéder qui assouplissait légèrement par avance le tissu dur à modifier et permettait à la thiosinamine une action plus prompte et plus complète.

Nous citerons, pour commencer, deux malades atteints de *rétrécissements durs, indilatables de l'urèthre*. Nous avons étudié volontiers ce genre d'affections, car faute de pouvoir être dilaté, le rétrécissement infranchissable est voué à l'uréthrotomie interne. La thiosinamine permet d'éviter cette intervention. Elle ne supprime pas l'uréthrotomie interne, car il est des rétrécissements mous mais labyrinthiques, qui pour être franchissables, nécessitent l'uréthrotomie. Mais la bride fibreuse, circulaire ou non, qui barrè un urèthre de son tissu ligneux, qui rend les mictions pénibles ou impossibles, qui arrête la bougie, cette bride, disons-nous, simple ou complexe, se laisse franchir et dilater sous l'influence de la thiosinamine. Un fait important est ici à noter. De nombreux médecins s'imaginent lorsqu'ils ont fait une injection de thiosinamine qu'ils doivent « *passer plus facilement* » qu'avant. Ceci est une *erreur* et ils constatent que l'urèthre qui laissait précédemment passer une bougie n° 10 par exemple, ne tolère plus qu'un n° 9, voire un 8. Et souvent ils n'insistent pas. S'ils *insistaient*, ils pourraient constater qu'en forçant très légèrement, le 9 passe, puis le 10, puis le 11, puis même le 12, alors qu'avant, le 10 passait, mais que le 11 n'aurait jamais passé. Ceci tient à ce que le rétrécissement est non seulement ramolli, mais gonflé par la thiosinamine ; il oc-

cupe une place plus grande, sa lumière est plus étroite. Pour bien dilater de concert avec la thiosinamine, il faut *engager la sonde lentement, doucement, en insistant un peu (sans blesser)*. La bougie passe d'abord à *frottements durs* ; on l'engage et la retire plusieurs fois de suite, elle finit par devenir plus mobile dans l'urèthre, on la laisse alors en place quelques instants, puis quand le canal est bien calibré sur elle, on passe au numéro supérieur en répétant les mêmes manœuvres. On essaye ainsi à chaque séance de gagner deux ou trois numéros comme au cours des dilatations habituelles sans thiosinamine.

On trouve un sérieux avantage à utiliser aussi rapidement que possible le béniqué, car son extrémité mousse risque beaucoup moins que la pointe de la bougie de blesser des tissus ramollis, gonflés et un peu plus friables qu'à l'état normal.

Lévy-Weissmann, en 1913, puis tout récemment, a publié d'intéressantes observations de malades dont l'urèthre était imperméable à tout catéthère. Avec le concours de la thiosinamine, il put leur introduire une filiforme. Dès lors, le malade était tiré d'embarras.

Nos deux observations concernent des urèthres perméables, mais insuffisamment pour permettre une miction complète. Les malades, porteurs d'un rétrécissement dur, évacuaient péniblement le trop plein d'une vessie qui s'infectait.

OBSERVATION I

Ré-récissement dur, indilation de l'utérus

L. P., 63 ans, sédentaire. Passé. uro-génital très chargé. Plusieurs périodes aiguës de blennorrhagie. Urétrite chronique pendant plusieurs années. Cicatrice de chancre induré. Rétrécissement datant de loin et qui fut l'objet d'une grande variété de dilatations, électrolyses et uréthrotomies. A fini par acquérir depuis plusieurs années, un rétrécissement dur qui l'empêche d'uriner suffisamment. Grosse atonie vésicale et résidu important. Au cours de divers essais de traitements on n'a jamais pu passer un numéro de bougie supérieur au 12. On a passé une seule fois un n° 13, en faisant saigner assez abondamment. Le malade se sonde lui-même de temps à autre et comme parfois son rétrécissement se resserre jusqu'au numéro 6 « bougies » il le dilate lui-même jusqu'au 12...., et ainsi de suite. Il demande — ayant connaissance de la thiosinamine — à ce qu'on le dilate sous son influence.

2-2-1925. Exploration de l'urèthre qui effectivement laisse passer assez facilement une bougie n° 12. Le 13 s'engage, mais ne peut passer complètement. Rétrécissement dur qu'on sent très bien au niveau de l'urèthre postérieur.

Injection sous-cutanée de 0 gr. 10 de thiosinamine à la cuisse. 5 heures après on commence la dilatation. Bougie 12 passe facilement. 13 serré mais passe. On dilate et on laisse en place quelques instants. 14, serré mais passe, mêmes manœuvres. 15 très serré, mais passe, sans douleurs et sans saigner; *se laisse enlever facilement.*

3-2-25. Injection thiosinamine = 0 gr. 20. Pour des motifs personnels au malade, on ne peut le dilater que plus de 12 heures après l'injection.

Bougie 15 passe facilement. 16 facilement, mais avec frottement. Manœuvres habituelles pour dilater. 17 s'engage mais

ne passe pas. On essaye un béniqué avec conducteur : ne passe pas.

7-2-25. Thiosinamine : 0 gr. 20. Dilatation plus de 12 heures après l'injection.

Bougie 16 passe facilement. Béniqué 32 passe facilement. Bougie 17 passe un peu serré. Manœuvres de dilatation. On l'enlève et on la remet en place très facilement cette fois. Béniqué 35 ne passe pas, mais canal légèrement irrité et spasme.

11-2-25. Thiosinamine = 0 gr. 20. Dilatation 15 heures après l'injection.

Canal toujours un peu sensible. Néanmoins le béniqué 35 passe sans douleur bien qu'un peu serré. Dilatation. Puis il se laisse enlever et remettre en place très librement. On évite d'insister pour ménager le canal.

14-2-25. Thiosinamine = 0 gr. 20. Dilatation 12 heures environ après l'injection.

Béniqué 35 passe bien, frottements doux. On dilate.

Béniqué 36 passe bien, frottement doux. On dilate, on l'enlève et le remet en place plusieurs fois, très librement. Comme l'urèthre n'est, ce jour, nullement irrité, ni sensible on introduit le

Béniqué 37 qui passe un peu serré, mais qui, après quelques manœuvres de dilatation, joue très librement dans le canal.

Le malade se déclare très satisfait. Il urine presque normalement ; sa vessie se vide mieux ; ses urines sont plus claires. Ces phénomènes sont d'ailleurs normaux au cours des dilations même sans thiosinamine. Mais ce qui est à noter c'est que grâce à la thiosinamine, nous avons pu passer du calibre 12 « bougie » au calibre 37 « béniqué » en 12 jours et rendre à ce malade qui depuis des années n'urinait plus qu'avec peine, des mictions momentanément suffisantes. Il a dû les trouver telles car il n'est plus revenu se faire dilater.

Mais un traitement aussi court est notoirement insuffisant. Tôt ou tard le rétrécissement que nous avons assoupli se resserrera ; peut-être un peu plus tard que de coutume, car ce malade habitué à faire passer dans son urèthre toutes sortes de sondes et de bougies, réussira peut-être à conserver quelque temps le calibre moyen que nous lui avons procuré.

OBSERVATION II

Rétrécissement du-, indilatable de l'urèthre

L. R., 54 ans, ouvrier plombier. Vient consulter pour mictions difficiles et début de cystite. On ne trouve pas dans son histoire d'antécédents génito-urinaires bien chargés. Une atteinte blennorrhagique vers la vingt-cinquième année suivie pendant quelques années d'uréthrite chronique. Mais pas de trace d'électrolyse ni d'uréthrotomie, ni même de dilatation, aucune manœuvre ayant pu provoquer la formation d'un rétrécissement traumatique, rétrécissement datant de 10 à 12 ans. Pendant ce temps, le malade n'a jamais uriné qu'avec un jet filiforme et sans pression : il ne s'en est jamais inquiété jusqu'au jour où il n'a plus émis que goutte à goutte et péniblement des urines troubles. Alors il s'est procuré une sonde et a tenté de se sonder lui-même. Insuccès. Aggravation des symptômes.

2-2-1925. Vient consulter. On rencontre au niveau de son urèthre postérieur deux brides fibreuses successives, séparées l'une de l'autre par une distance de 1 centimètre environ. On réussit à lui passer une bougie n° 7. La bougie 8 ne passe pas. Dans les séances qui suivent, on arrive sans difficulté jusqu'au n° 12. On réussit même avec peine à faire passer un n° 13 douloureux. Pendant deux autres séances, on essaye à nouveau de dépasser ce calibre : c'est en vain. Le 12

passé toujours facilement, le 13 ne passe même plus. *L'uréthrotomie interne est décidée*, lorsque nous proposons les injections de thiosinamine.

Nous nous sommes comporté vis-à-vis de ce malade, comme vis-à-vis du précédent. Deux fois par semaine, injections de 0 gramme 20 de thiosinamine chaque fois. Dilatations treize à quatorze heures, en moyenne après les injections.

24-2-25. Bougie 12 facile, 13 frottement. Manœuvres de dilatation habituelles. 14 serré. On dilate. 15 passe mais très serré.

27-2-25. 14 facile, 15 frottement. Dilatation. 16 serré. Dilatation. 17 très serré.

3-3-25. 15 et 16 facile, 17 serré. Béniqué 35 ne passe pas. On remet en place, facilement, la bougie 17. Dilatation. On essaye à nouveau le béniqué 35 qui passe bien.

6-3-25. Béniqué 35 ne passe pas. Bougie 17 passe facilement. Bougie 18 passe facilement. Béniqué 35 passe facilement. Béniqué 36 un peu serré, mais en dilatant, on arrive à le faire jouer librement dans le canal. Le béniqué 37 ne passe pas.

10-3-25. Béniqué 35 passe avec frottements. Dilatation. Béniqué 36 passe facilement. Béniqué 37 un peu serré. Dilatation. Béniqué 38 très serré.

13-3-25. Béniqué 37 passe facilement. Béniqué 38 serré. Dilatation. Béniqué 39, serré.

Le malade s'abstient de venir à la séance suivante et reste une semaine entière sans se faire dilater.

20-3-25. Le béniqué 39 ne passe pas. Béniqué 38 ne passe pas. Béniqué 37 passe très serré, mais béniqué 36 facile. On dilate. 37 facile. On dilate. 38 passe avec frottements. On dilate. 39 passe assez serré mais après quelques instants se laisse mouvoir facilement dans le canal. L'urètre est un peu irrité et endolori néanmoins par ces nombreuses manœuvres, mais ne saigne pas. On veut essayer de faire passer le béniqué n° 40, il ne passe pas.

Le malade qui à cette dernière séance était atteint de laryngite n'est pas revenu à la séance suivante, non plus que par la suite.

Même remarque pour cette observation que pour la précédente. La durée du traitement est très insuffisante pour donner un résultat définitif. Le tissu fibreux a subi un début de ramollissement, mais il a *conservé sa rétractilité*, ainsi que le montre du reste la semaine entière pendant laquelle il n'a pas pu être pratiqué de dilatation. Il a fallu reprendre des numéros très inférieurs, et reconquérir le terrain perdu.

Cette observation montre cependant que grâce à l'action de la thiosinamine, une dilatation a été possible, là où normalement elle ne l'était pas, et que, momentanément au moins, l'uréthrotomie a pu être évitée.

Nous nous permettrons ici quelques remarques accessoires :

1° *Jamais* ces malades ne se sont plaints d'aucun *malaise* général ni d'aucune sensibilité anormale de l'urèthre. Les injections sous-cutanées à la cuisse furent indolores.

2° Nous n'étions pas pour dilater dans les meilleures conditions. En effet, le ramollissement maximum obtenu grâce à la thiosinamine se produit entre 6 et 12 heures après l'injection, et en général nous avons dilaté ces deux malades entre 12 et 15 heures après. Les nécessités de leur profession d'une part, celles des services hospitaliers d'autre part, nous ont contraint à agir de la sorte.

3° Le traitement par la thiosinamine ne gêne en rien l'existence normale des individus qui en sont l'objet. Il

faut reconnaître, d'ailleurs, que le *modus faciendi idéal* consisterait à laisser en place le *dilatateur jusqu'à épuisement pratique de l'action de la thiosinamine*, c'est-à-dire pendant 12 heures environ, entre la douzième et la vingt-quatrième heure, moment où cette action devient négligeable. Ceci pourrait éviter le retour sur lui-même du tissu ramolli et lui permettrait de conserver les caractères et les dimensions acquis pendant l'intervention mécanique. Cette pratique ne serait possible que chez des malades hospitalisés, et pas dans tous les cas (emphysème avec gymnastique respiratoire, prostatites avec massage, etc.).

OBSERVATION III

Sclérose des corps caverneux

Le malade dont il s'agit ici est en cours de traitement. Son observation est donc incomplète. Nous la publierons en son entier en temps opportun. Dès maintenant, nous avons cru pouvoir publier les résultats déjà acquis, car la sclérose des corps caverneux est une affection décevante, étant donné que la thérapeutique est, contre elle, à peu près désarmée.

M. V...; 51 ans, fonctionnaire. Aucun passé urinaire ou génital qui mérite d'être noté. Légère hypertension. Quelques légères manifestations d'arthritisme et d'artériosclérose.

Un matin de juin 1924, il remarqua sur la région dorsale de sa verge et dans la profondeur, à un centimètre et demi environ en arrière du sillon balano-préputial, une petite tumeur dure, grosse à peu près comme un noyau de cerise.

Au cours des mois suivants, ce noyau induré augmente de volume surtout en surface, et devient très gênant, rendant douloureuses les érections.

En décembre 1924, le malade consulte un médecin qui lui conseille la radiothérapie. Au cours de ce mois et du mois de janvier 1925, il lui est fait dix applications de rayons X. Pendant ce temps les phénomènes de sclérose s'accroissent : la plaque de sclérose continue à s'étendre, les **érections sont très douloureuses**, et quand le malade veut passer outre à sa douleur, **tout coït est impossible**, car la région sclérosée formant bride fixe, dévie de haut en bas toute la partie de la verge située en avant d'elle, comme un bec de perroquet et empêche tout rapprochement sexuel. Plusieurs essais espacés les uns des autres par plusieurs jours donnent des résultats identiques et les applications de Roentgenthérapie n'ont procuré aucune amélioration.

26-2-1925. Nous examinons à cette date le malade qui présente sur la face dorsale une plaque dure, de consistance ligneuse, un peu plus grande qu'une pièce de monnaie de 2 francs, à contours très irréguliers et présentant sur les deux faces latérales des prolongements dont celui de gauche atteint une longueur de 1 centimètre environ parvenant presque à la face inférieure de la verge, alors que celui de droite est plus court. L'ensemble simule à peu près une bague au chaton très vaste et dont les branches seraient coupées à des longueurs inégales. Entre les deux extrémités de cet anneau brisé, on perçoit à la face inférieure, comme faisant saillie dans le canal en arrière de la fosse naviculaire, la face inférieure de la plaque dorsale. Elle forme une sorte de noyau tout à fait comparable comme forme, consistance et volume, à un *noyau de cerise*.

Le malade se plaint beaucoup de la douleur de ses érections et de l'impossibilité de ses rapports conjugaux. Cela s'accompagne, comme presque toujours d'un certain degré de dépression morale.

Nous lui conseillons l'essai de la thiosinamine qu'il accepte.

Nous lui avons fait absorber pour commencer de la *Tiodine en pilules*, à raison de cinq pilules par jour (chaque pilule contient 0 gr. 05 de tiodine, c'est-à-dire environ 25 milligrammes d'iode et autant de thiosinamine), soit en un jour à peu près douze centigrammes d'iode et treize centigrammes de thiosinamine.

Du 26-2-1925 au 7-3, il a pris 44 pilules.

Du 10-3 au 17-3, il en a pris 40.

A cette date, nous lui faisons commencer le traitement par injections de thiosinamine et massage sur béniqué de sa plaque de sclérose. Ce malade, très désireux d'améliorer sa situation, consciencieux, intelligent et s'observant bien, a reçu régulièrement deux injections par semaine de thiosinamine (0 gr. 20 à chaque injection). Quatre à cinq heures après l'injection on lui faisait pendant cinq à dix minutes, un massage sur béniqué. Au bout de sept à dix heures environ le malade recommençait tout seul, hors de l'hôpital, un massage sans béniqué, au cours duquel il s'efforçait de triturer et de ramollir son anneau fibreux.

15-5-25. Après 19 injections et 19 séances de massage, nous examinons et interrogeons notre sujet. Il déclare d'entrée être satisfait. Ses *érections ne sont presque plus douloureuses et il peut à nouveau pratiquer le coït* car, si sa verge conserve encore un certain étranglement au niveau de l'anneau de sclérose, elle est redevenue rectiligne pendant les érections.

A la palpation nous trouvons que son anneau scléreux est moins étendu, surtout dans la région de la plaque dorsale, grande à peu près maintenant comme une pièce de 1 franc. La consistance en est transformée. Au lieu d'être ligneuse comme avant le traitement, elle semble maintenant plus élastique et comme cartonnée sauf sur le bord postérieur où l'on perçoit encore deux petits points durs. Le « *noyau de cerise* » de la face inférieure a disparu.

Nous avons conseillé à ce malade de *continuer* son traitement jusqu'à concurrence d'un minimum de 40 ou 50 injections, plus encore si cela est nécessaire pour désorganiser le tissu fibreux de ses corps caverneux. Comme il supporte très bien la thiosinamine, nous lui avons prescrit, non pas des doses plus élevées, mais des *injections plus fréquentes*. Et trois fois par semaine dorénavant, il doit subir son traitement.

Nous devons cette observation à la bienveillance de M. le Professeur Legueu, qui nous a autorisé à la prendre dans son service, à la très grande obligeance de M. le Docteur Fouquiau, chef de clinique, qui nous a donné son appui et à celle, très amicale de M. le Docteur Lancel qui a consacré son concours éclairé au côté pratique du traitement.

Nous croyons pouvoir conclure de ces observations que la thiosinamine possède une action certaine dans les différents cas de scléroses **conjonctives**. Nous insistons sur le mot « conjonctives », car il est des cas comme le fait remarquer Perrin, où l'on peut rencontrer des scléroses d'ordre différent. Selon lui, le tissu conjonctif ayant une origine mésodermique, certaines scléroses produites sur des tissus d'origine ectodermique (il cite la maladie de *Friedreich* entre autres) n'obtiendront aucune amélioration du traitement par la thiosinamine.

Les manifestations de scléro-fibrose les plus fréquentes étant de nature conjonctive, la médication par la thiosinamine associée à une intervention mécanique se trouve indiquée. Elle donne des résultats constants pourvu qu'on se mette dans de bonnes conditions et qu'on

demande au malade, et à soi-même, une *longanimité* parfois considérable.

Mais nous allons voir maintenant que la thiosinamine possède une action tout autre sur certains troubles pathologiques différents des scléroses. Il ne sera plus ici question de massages, ni de dilatations, ni de tissus scléreux. Déjà Rénon avait cru entrevoir une des propriétés de la thiosinamine lorsqu'il la prescrivait comme hypotenseur, associée ou non au cratœgus. Cette propriété alors empirique a trouvé son explication dans des travaux récents qui au cours des dernières années ont établi le pouvoir hypotenseur les alliés. Or, la thiosinamine est une ALLYL-thio-urée et contient le radical « allyl » composant de la teinture d'ail. Mais nos expériences personnelles nous ont prouvé que la thiosinamine, loin d'être un hypotenseur, ne possède pas d'action sur la tension sanguine et serait plutôt un hypertenseur léger. La courbe ci-contre, qui en confirme plusieurs autres, est typique à ce sujet. La Tiodyne possède une action hypotensive nette.

D'autres médecins avaient constaté accessoirement au cours de médications anti-scléreuses par la thiosinamine, la *disparition de certaines algies* d'origine rhumatismale ou lithiasique. Ils avaient noté ces faits comme des coïncidences ou des phénomènes inexplicables.

Personnellement nous avons fait quelques remarques qui nous ont semblé dignes d'intérêt sur l'emploi de la thiosinamine en médecine vétérinaire et l'extension possible de ces remarques à la médecine humaine.

Emploi de la Thiosinamine en Médecine vétérinaire

En 1921, Michel, de Dieuze, signale les bons effets de la thiosinamine dans le traitement des chevaux poussifs. On connaissait déjà l'emploi frauduleux que les Allemands en avaient fait pour *masquer la pousse chez un grand nombre de chevaux* restitués en exécution du traité de Versailles. Nous savions que certains vétérinaires avaient continué chez le cheval l'usage de ce médicament. C'était là pour nous un précieux terrain d'observations expérimentales, tant au point de vue physiologique qu'au point de vue pathologique. Voici les éléments que nous avons recueillis.

Medynski et Simonnet, dès 1922, publient quatre cas de pousse équine blanchie par la thiosinamine. La pousse s'accompagne d'urémie. Alors que le taux moyen de l'urée sanguine est, chez le cheval sain de 0 gr. 35 à 0 gr. 40 par litre ; au cours d'une atteinte de pousse, il s'élève à 0 gr. 50, 0 gr. 60, et même 0 gr. 80 et plus. Les injections de thiosinamine abaissent le taux de l'urée et atténuent ou suppriment les symptômes de pousse. D'après les auteurs, la pousse serait un accident

de la rétention azotée et serait due à une action irritante exercée par cette substance de déchet sur le pneumogastrique, les centres respiratoires ou l'épithélium pulmonaire, quelque chose d'analogue à la dyspnée toxique des urémiques, en médecine humaine. L'explication pathogénique qu'ils en donnent est d'ailleurs la même.

Ils concluent que l'emploi de la thiosinamine détermine chez les chevaux poussifs inutilisables, une amélioration de l'état général, telle qu'il devient possible de les utiliser d'une façon normale ; que la durée de l'amélioration ne semble pas excéder six mois ; enfin que la disparition de la toux, du « soubresaut » et le retour à un état général meilleur, ne paraissent nullement liés à une reconstitution problématique des alvéoles pulmonaires.

Unglas, dans sa thèse, conteste ces résultats. Il a étudié l'action de la thiosinamine sur le syndrome pousse. Sur 12 observations, il a constaté six échecs, quatre améliorations et deux améliorations légères où la toux seule a diminué. Il signale que l'urémie, importante ou discrète, a varié chez les animaux traités, sans que le symptôme pousse ait subi de modifications. Il pense que la pathogénie proposée par Médynski et Simonnet ne s'appliquerait pas à l'urémie, mais que « dans les cas qu'ils ont observés, la thiosinamine, grâce à son pouvoir diurétique, aurait éliminé des produits toxiques autres que l'urée, ce qui aurait pu amener des améliorations notables » que personnellement, il n'a pu constater.

Van Eeckout confirme cette opinion et après des essais personnels, arrive à des conclusions analogues. Cuillie et Robin émettent la même opinion.

Ces différents auteurs emploient la thiosinamine sous des formes variées. La plus usitée est la fibrolysine à la dose de 1 gr. dans 10 cc. d'eau distillée, en injection intra-veineuse dans le jugulaire du cheval. Ces injections sont en général bien supportées et sont faites tous les cinq jours, par séries de 8 injections.

Médynski et Simonnet ont publié d'autres observations où ils s'étaient attachés plus spécialement à l'urémie. Ils ont remarqué à nouveau une nette *influence de la thiasinamine sur le taux de l'urée sanguine qu'elle abaisse* sensiblement, alors que le poids de l'animal, souvent amaigri, augmente régulièrement. Ils nous présentent deux chevaux ayant respectivement 0 gr. 92 et 0 gr. 70 d'urée par litre de sang, l'un au cours d'urémie dans un cas de *gale généralisée*, l'autre, urémique aussi après *brûlures* étendues et profondes. Sur tous les deux, notablement abaissé, leur état général s'améliorer au gravé. Tous les deux ont vu leur taux d'urée sanguine notablement abaissée, leur état général s'améliorer au point de leur permettre à nouveau un service presque normal, même après plusieurs mois.

Nous avons demandé à M. le Vétérinaire Médynski ce qu'il pensait des résultats contradictoires obtenus par certains de ses confrères. Il est d'avis que la question de la thiosinamine dans l'urémie, encore à l'étude, demande à être encore très travaillée ; les cas observés et publiés ne sont pas encore assez nombreux ; il n'est pas étonné qu'on ait signalé des succès, car lui-même a parfois constaté et noté qu'après une première série de thiosinamine, les troubles se reproduisaient et

qu'une nouvelle série était alors sans effet sur eux ; il pense, qu'en outre, certains échecs sont dus à la nature de la thiosinamine employée. Plusieurs vétérinaires en effet, emploient encore la *fibrolysine* des Allemands, ou un produit français de formule analogue. Or, ces solutions (thiosinamine + salicylate de soude) sont très instables et s'altèrent facilement. Enfin, a-t-il ajouté, si des résultats négatifs ont été constatés quant au syndrome « pousse » proprement dit, il n'en est pas moins vrai que dans la plupart de ces cas négatifs, les *injections de thiosinamine* avaient pour effet de faire baisser peu à peu le taux de l'urée sanguine.

C'est cette dernière remarque qui présente pour nous le plus d'intérêt. Car, en effet, il y a là une action que les auteurs antérieurs n'avaient pas constatée et dont on pourrait très bien faire l'étude sur l'homme. Si vraiment au cours des grandes infections cutanées (*parasites* ou *brûlures*) au cours des troubles gastro-intestinaux graves qui font mourir les malades par résorptions toxiques et urémie, la thiosinamine pouvait utilement intervenir en plus des médications usuelles, son emploi thérapeutique trouverait là un mérite nouveau et important.

Comment expliquer ce mécanisme ? Cela est plus difficile et rentre dans le cadre de la deuxième partie de cette thèse, que nous allons aborder.

II^e PARTIE

Comment agit la Thiosinamine ?

ESSAI D'UNE THÉORIE SUR L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU SOUFRE

Nous avons vu que la thiosinamine rendait au *tissu conjonctif* ses caractères embryonnaires en le rendant plastique et déformable.

Nous avons vu que — surtout sous forme de **Tiodine** (thiosinamine combinée à l'iode) — elle agissait favorablement sur les manifestations des *diathèses arthritique et lithiasique*.

Nous avons vu encore qu'au cours des *troubles urémiques* chez le cheval, elle abaissait le taux de l'urée sanguine.

Une série de questions vient à l'esprit. *Comment ce médicament peut-il agir dans des cas pathologiques aussi différents ?* Ses différents éléments (allyl-thio-urée) agissent-ils suivant les cas chacun pour soi ? Ou bien l'un d'entre eux, toujours le même, trouve-t-il ses ap-

plications dans chacun des cas envisagés ? **Nous avons cru pouvoir répondre à la dernière question par l'affirmative.**

En effet, la molécule urée n'agit pas. Immédiatement oxydée, elle est rapidement éliminée. Le radical allyle agit un peu. C'est lui qui, sans doute, procurait à Rénon l'action hypotensive qu'il demandait à la thiosinamine. Mais cette action est faible. Il nous reste l'ATOME DE SOUFRE.

Or nous avons déjà signalé notre remarque que la plupart des maladies justiciables d'une médication par la THIOSINAMINE nous semblaient l'être aussi d'une THÉRAPEUTIQUE SOUFRÉE.

Flurin, de Cauterets, indique, dans un article récent du *Paris-Médical*, qu'un fait l'a frappé. Avant la guerre, l'établissement de la Raillière, à Cauterets, recevait toute une catégorie de chevaux malades, étalons des haras régionaux et irlandais atteints de « pousse ». « Les résultats d'une cure de boisson régulièrement suivie étaient remarquables, dit-il, et les chevaux de race irlandaise pouvaient, en particulier après leur traitement, fournir les rudes efforts que réclamaient d'eux les chasses au renard de la région de Pau ». Il rapprochait cette constatation du fait que pour masquer la « pousse » les vétérinaires allemands faisaient aux chevaux des injections de thiosinamine et que cette pratique leur a permis de livrer au titre des restitutions stipulées par le traité de Versailles, des animaux qui normalement auraient dû être refusés. *Et il conclut : « thiosinamine » et « eaux sulfurées » semblent agir de façon analogue.*

Bory, en 1924, utilisa dans les *dermopathies cutanées* plusieurs composés soufrés, parmi lesquels la **Tiodine**, comme réalisant la précieuse association iode-soufre.

Encore un fait à rapprocher des précédents. Le Docteur Larat ayant constaté que les *eaux d'Uriage* étaient isotoniques du sérum sanguin, eut l'idée de l'utiliser en injections sous-cutanées dans les cas d'eczémas chroniques et dans le *rhumatisme des vieillards* à la dose de 10 à 20 cc. L'effet commence à se manifester dès la 3^e ou la 4^e injection (communication récente à l'Académie de Médecine).

Enfin nous-mêmes au cours d'un article paru dernièrement en collaboration avec le D^r Mougnaud dans les « Sciences Médicales » mettions en valeur l'action de la *pyrélaïne* ou **Huile de Haarlem** dans une foule de maladies toutes plus ou moins tributaires des diathèses arthritique et lithiasique. Nous démontrions que l'Huile de Haarlem, contrairement à la croyance habituelle, n'est nullement un goudron végétal plus ou moins mystérieux et voisin de l'Huile de Cade, mais une **huile soufrée** complètement artificielle et **synthétique** n'ayant que les propriétés du **soufre** et ne pouvant agir que par le soufre qu'elle contient. Or, cette vieille drogue, un peu délaissée à cause de son emploi autrefois répugnant et de son allure empirique agit d'une façon **remarquable** dans les coliques hépatiques et néphrétiques, la goutte, etc...

Un point important ressort de ces divers moyens thérapeutiques : tous font usage d'un soufre **combiné** qui n'est **pas oxydé**. Thiosinamine, eaux de Cauterets ou

d'Uriage, Tiodine, huile de Haarlem, chacun de ces agents contient un ou plusieurs atomes de soufre combiné et non oxydé.

CE SOUFRE EST UTILISABLE. CE SOUFRE AGIT.

Les travaux d'Albert Robin et Maillard avaient mis en lumière le rôle du soufre dans l'organisme. Ils ont vu et bien interprété les carences sulfurées. Ils ont proposé des modes de traitement par les eaux thermales et le soufre colloïdal sans pouvoir apprécier à cette époque la différence entre ces deux médications. Or le *soufre colloïdal* ne procure pour ainsi dire aucune action thérapeutique. Outre qu'il est difficile à préparer et qu'il n'est pas toujours colloïdal, son administration est très difficile. Injecté par la voie hypodermique, il est extrêmement douloureux ; les malades le trouvent intolérable et se refusent à son emploi. Par voie buccale, il s'oxyde dans l'estomac et donne des composés variés totalement inactifs. Quant aux soufres lavés ou précipités inscrits depuis longtemps aux différentes pharmacopées, ils ont des actions bien connues, dans les troubles digestifs, dans les dermatoses, etc... mais ne peuvent être d'aucun secours dans les maladies par « Inanition Sulfurée ».

Résumons-nous. Alors qu'autrefois on préconisait pour la *resulfuration* de l'organisme les eaux thermales et le soufre métalloïdique, qu'aujourd'hui on utilise encore avec succès les eaux thermales et, sans succès le soufre colloïdal ; nous, aux deux mots, « carence sulfurée » nous répondrons : Eaux sulfureuses, toujours ; mais en ajou-

tant : **Thiosinamine, Huile de Haarlem et Tiodine** si l'Iode est nécessaire.

Car il nous faut prouver maintenant que dans la **thiosinamine**, c'est bien le **soufre qui agit**.

En parcourant les comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, nous avons un jour trouvé une communication de MM. Ch. Moureu et Ch. Duffraisie où il était dit que dans certaines conditions le soufre et ses composés jouissaient de propriétés *catalytiques* remarquables. L'oxydation spontanée à l'air libre (ou autoxydation) de certains corps peut être entravée par la présence de traces de certains autres corps. Ces derniers corps ont reçu le nom d'**Antioxygènes**. Ils agissent à dose infime et leur action est pratiquement illimitée. Ce sont donc des **catalyseurs** négatifs. Dans d'autres cas, soit qu'ils se trouvent eux-mêmes sous une autre forme, soit qu'ils soient en contact avec des corps différents, ils deviennent **prooxygènes** et se comportent en **catalyseurs positifs**.

Dans une autre communication les auteurs établissent que les *propriétés catalytiques d'une substance sont liées à son oxydabilité*. Ils étudient donc des corps oxydables très variés et obtiennent de remarquables résultats avec le soufre et les *composés soufrés*. Parmi ces composés innombrables, l'un d'eux jouit de propriétés catalytiques nettes : c'est la *thiosinamine*.

Au moment où nous cherchions comment et pourquoi la thiosinamine nous semblait agir par son soufre ces communications nous ont infiniment séduit. Nous avons immédiatement imaginé le transfert de ces notions

dans le domaine biologique. La thiosinamine nous semblait digne d'un intérêt plus grand encore qu'avant. Et la médication soufrée se présentait à nos yeux sous un aspect tout nouveau. En effet, Robin et Maillard avaient raison alors qu'ils indiquaient le soufre comme un élément constitutif indispensable de nos tissus, et dont la carence est facteur de désordres variés. Mais ils n'étaient que sur le chemin de la vérité. Les travaux récents faisaient du soufre, non plus seulement un élément passif, mais un agent **actif, vivant**, des travaux organiques. C'est lui qui **maintient en solution et empêche de précipiter** toutes sortes de sels ; c'est lui qui redissout les cristaux variés élaborés par les lithiasiques ; c'est lui encore qui intervient pour empêcher les oxydations pathologiques ; et c'est toujours lui qui dans la thiosinamine vient tantôt abaisser le taux uréique du sang, tantôt guérir un rhumatisme, et tantôt ramollir un tissu conjonctif trop dur. N'était-il pas déjà connu, comme un puissant antisccléreux ? C'était un catalyseur ignoré. Et dans les eaux sulfurées, le soufre à n'en pas douter agit comme catalyseur.

Un doute nous vint : Pourquoi dire, que dans la thiosinamine c'est bien le soufre qui agit ? Pouvions-nous appuyer cette affirmation sur une preuve ? Pourquoi les autres éléments de l'allyl-thio-urée n'agissaient-ils pas aussi bien que le soufre ? Il nous fallait pour répondre de façon précise, savoir ce qu'on en pensait au point de vue chimique dans le laboratoire du Professeur Moureu. Le Professeur Moureu a bien voulu nous recevoir et nous donner une note communiquée récemment à l'Acadé-

mie des Sciences par lui-même, par Ch. Dufraisse et P. Lotte.

On y peut lire que : **La propriété catalytique est localisée dans la partie oxydable de la molécule du catalyseur.** Suivent des précisions et des exemples où l'on peut voir que dans un composé soufré, analogue à la thiosinamine par exemple, la partie oxydable est constituée par l'atome de soufre, l'oxydabilité des 2 autres groupements étant négligeable ou très inférieure. Si on réussit à *oxyder le soufre* et non les deux autres groupes, le corps *perd ses vertus catalytiques* complètement, ou presque.

On peut faire l'hypothèse théorique que si l'on emploierait en thérapeutique une thiosinamine dont le soufre serait oxydé, on ne pourrait avoir aucune action sur l'organisme.

A notre avis donc : 1°) **La thiosinamine doit son action thérapeutique à la présence dans la molécule d'un atome de soufre.**

2° Le **soufre**, lorsqu'il est **combiné**, car **non oxydé** se comporte vis-à-vis des fonctions organiques comme un **catalyseur**.

Nous pouvons évidemment nous tromper lorsque nous interprétons ainsi l'action de la thiosinamine et plus particulièrement celle du soufre. Nous ne le croyons pas cependant et prenons l'entière responsabilité de cette opinion, car elle ne nous fut suggérée qu'après des observations et constatations cliniques et thérapeutiques.

Conclusions

CONFIRMATION OU INFIRMATION DES CONNAISSANCES PRÉCÉDEMMENT ACQUISES

Nous croyons pouvoir affirmer après tant d'autres, l'action thérapeutique de la thiosinamine, seule ou combinée à l'iode.

Cette action est nette, dans tous les cas où la thérapeutique soufrée est indiquée.

Comme la thiosinamine est douée d'une grande activité, elle possède un pouvoir antiscléreux considérable qui lui vaut un gros **avantage** : ramollir les tissus fibreux et permettre leur traitement mécanique — et une importante **contre-indication** : elle peut désorganiser les cicatrices fragiles.

Ce médicament, souvent mal connu, a été parfois employé inconsidérément, ce qui fut la cause d'insuccès et même d'accidents.

Il demande à être utilisé à **doses modérées** quelquefois pendant longtemps. *Jamais, à doses élevées, la thiosinamine ne peut procurer de succès thérapeutiques, son but qui est de décomposer un tissu fibreux constitué parfois depuis longtemps, s'y oppose formellement.*

Il faut éviter de se servir d'une préparation quelconque. La fibrolysine est en principe à rejeter à cause de son instabilité et de son action irrégulière. Les solutions alcooliques sont extrêmement douloureuses. Le meilleur type de préparation est la **solution dans l'antipyrine à 5 %**. Elle est d'une stabilité parfaite, complètement indolore et permet d'injecter les doses les plus modérées, parfois suffisantes.

NOTIONS NOUVELLES ET PERSONNELLES.

Nous ne saurions trop insister sur le rôle souvent ignoré de l'**intervention mécanique** indispensable pour aider à la résorption du tissu fibreux sous l'influence de la thiosinamine.

En dehors de son action élective sur le tissu scléreux, la thiosinamine possède une **activité générale** indéniable, grâce à son composant **soufre**. Ses effets, notamment sur l'**abaissement du taux de l'uréesanguine** actuellement étudiés avec succès chez le cheval, demanderaient à être examinés et précisés chez l'homme.

L'emploi de la thiosinamine en thérapeutique constitue **un cas particulier de la médication soufrée**. Il met à la disposition du médecin un composé de **soufre actif**, car contenant un soufre **combiné, non oxydé**, alors que les préparations habituelles de soufre plus ou moins colloïdal sont inactives.

Les plus récents travaux du Professeur Moureu et de ses collaborateurs, prêtent au soufre un rôle remarquable de **catalyseur** au point de vue chimique. Nous pen-

sons que ce pouvoir existe et se manifeste aussi dans les domaines **biologique** et **physiologique** Il explique l'action thérapeutique du soufre et de ses composés, dont la Thiosinamine.

Vu le Doyen, Vu le Président,

ROGER. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Index Bibliographique

- ANVERNY. — *Med. ital.* Napoli, 1906. Azione della Tiosinamina e Fibrolysina sui tessuti fibrosi cicatriziali ; risultato benefico ottenuto in un caso di artriti cronica con anchilosi.
- ARONHEIM. — Ein Fall von isolierter peripherer Laehmung des Nervus medianus. — *Monatschrift für Unfallheilkunde* 1905, n° 5.
- ARNINGEAT et MOUGNAUD. — In *Les Sciences Médicales*, Paris 10 déc. 1924. La thérapeutique iodée suffit-elle toujours à ses indications?
- In *Les Sciences Médicales*, Paris, 15 mars 1925. Le Soufre. Aperçus nouveaux sur son mode d'action. L'huile de Haarlem (histoire récente d'une drogue ancienne).
- BORY et FLURIN. — *Les Sciences Médicales*, Paris, février 1924. Le soufre dans la thérapeutique interne des dermatoses.
- BRAGA. — *Boll. d. Soc. medic. di Parma*, 1910. Hépatite interstielle chronique.
- BRINITZER. — Berlin, 1906. Elévations de température au cours du traitement par les injections de thiosinamine.
- BRUNO. — La iodotiosinamina. *Riv. internaz. di clin. e terap.* Napoli, 1906, n° 2.
- BRUZZI. — *R. clin. oto-rhino-laryngol. de R. univ. de Napoli*, 1923. Patogenesi e trattamento delle stenosi cicatriziali dell' esofagi.

- COLAT. — Thèse Bordeaux, 1909. La thiosinamine dans le traitement de la surdité.
- CUILLIÉ et ROBIN. — *Revue Générale de Médecine vétérinaire*, 1924.
- FABRI. — Firenze 1911. *Boll. d. mal. de oto-rhino-laryngol.*
- FAIKE. — Marburg 1893. Beiträge zur Kenntniss des thiosinamins.
- FLURIN (de Cauterets). — *Paris Médical*, 18 avril 1925. Médication sulfurée et scléroses pulmonaires.
- FRANK. — Association française d'urologie. Procès-verbal 1906. Application intraveineuse d'une combinaison nouvelle de thiosinamine et son influence sur les tissus cicatriciels.
- *Therapeutische Rundschau*, 1907, n^{os} 34 et 35.
- FRANK LYDSTON. — Note on thiosinamine in arterio-sclerosis. *The therapeutic Gazette*, 15 july 1912, n^o 7, p. 466.
- HANB. — Thiosinamin in senility. *Med. Times*, N. Y. 1911.
- HARTMANN. — Bonn 1908. Das thiosinamin und seine therapeutische anwendungen.
- HAYN. — Thiosinamin Vergiftung. *Münchner med. Wochenschrift*, 1910.
- HESSE. — *Arch. für Klin. chir.*, Berlin 1916, C. VIII, 72-94. Fibrolysin in Kriegschirurgie und seine Gefahren, nebst Einem Anhang über die Fibrolysinanaphylaxis.
- KOELLIKER. — Zur Frage der thionaminvergiftung.
- LARAT. — Injections d'eau d'Uriage. Com. Académie de médecine, Paris, 14 avril 1925.
- LAVRAND. — *Journal des Sciences Médicales de Lille*, 1909. Deux cas de guérison par la thiosinamine. (Synotéposite plastique du genou gauche).
- LÉVY-WEISSMANN. — *Journal d'Urologie*, Paris, 15 mai 1913. Influence de la thiosinamine dans les rétrécissements infranchissables de l'urèthre.

- *Les Sciences Médicales*, 30 avril 1925. Action de la thiosinamine sur les rétrécissements infranchissables de l'urèthre.
- MANQUAT. — *Traité élémentaire de thérapeutique*, 7^e édition, 1918, T. II.
- MARMOITON. — Thèse Nancy 1908. La thiosinamine. Son action sur les tissus de cicatrice. Son emploi en oculistique.
- MICHEL (de Dieuze). — Lettre. *Sem. Vétérinaire*, 7 avril 1921.
— *Semaine Vétérinaire*, 25 août 1921. Du mode d'emploi de la fibrolysine.
- MOUREU et CH. DUFRAISSE. — *Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, t. 178, p. 1862, 2 juin 1924. Autoxydation et action antioxygène. Propriétés du soufre et de ses composés.
- MOUREU, CH. DUFRAISSE et MARIUS BADOCHIE. — *C. R. Ac. des Sc.*, t. 179, p. 237, 28 juillet 1924. Autoxydation et action antioxygène. Propriétés catalytiques du soufre et de ses composés : généralisation du phénomène.
- MOUREU, CH. DUFRAISSE et P. LOTTE. — *C. R. Ac. des Sc.*, t. 180, p. 993, 30 mars 1925. Autoxydation et action antioxygène. La propriété catalytique est localisée dans la partie oxydable de la molécule du catalyseur.
- PARTCKEWSKY. — *Roussky Wratch*, t. VIII, n° 28.
- PERRIN. — *Presse Médicale*, Paris 1909. Essai d'une interprétation méthodique des succès et insuccès de la thiosinamine.
- POLLAK. — *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1908. Ueber thiosinamin.
- REHN. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1923, n° 5.
- RÉNON. — *Les grandes médications cardiaques. Conférences pratiques sur les maladies du cœur et des poumons.* Paris 1906, p. 58.
— Action de la thiosinamine sur les fibroses cardio-vasculaires. *Bull. génér. de thérapeut.*, Paris 1907, T. CLIV, *Presse Médic.*, Paris 1907, n° 52.

- Valeur thérapeutique médicale de l'allyl-sulfo-urée (thiosinamine) *Gazette Médicale de Paris*, 1911.
- ROUX. — *Recueil de Médecine vétérinaire*. Juin 1923. Sur le traitement de la Pousse par la thiosinamine.
- SACHS E. — Die Therapie der Gegenwart. Berlin, janvier 1907, n° 1. Traitement des sténoses cicatricielles du pylore par les injections sous-cutanées de thiosinamine.
- SACHS O. — *Wien Klin. Wochenschrift*, 1901, n° 8, p. 111. Vier Fälle von sogenannter « plastischer Induration » der Corpora Cavernosa penis nebst Berücksichtigung der übrigen in Corpus cavernosum penis vorkommenden Verhörungen.
- SCHMIEGELD. — *Revue de Neurologie de Paris*, 15 juillet 1908.
- SIMONNET et MEDYNSKI. — Notes cliniques sur le traitement de la Pousse par la thiosinamine. *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*, 4 mai 1922.
- De la rétention azotée chez le cheval. *Bulletin de la Soc. Cent. de Méd. Vétér.*, 1^{er} mars 1923.
- STOELTZNER. — *Deutsc. Mediz. Wochenschrift*, 1912, n° 6.
- *Münchener Mediz. Wochenschrift*, 1920, LXVII, 1070.
- SUGAR. — *Pest Arch. f. Ohrenheilk.*, 1904, 20 oct. Ueber thiosinaminbe handlung des chronischen mittelohrska-tarrhes.
- TOGNINI G. — *Riv. crit. di clin. med. Firenze* 1922. Dell' azione terapeutica de la fibrolysina nella sclerodermia e morbo di Dupuytren.
- TUBBY. — *British Med. Journal*, 1^{er} nov. 1913.
- UNGLAS. — Pousse et thiosinamine. *Revue vétérinaire*, août 1924.
- Thèse de Méd. Vétérin. — Toulouse, oct 1924. Pousse et thiosinamine.
- UNNA. — *Monatshefte f. prakt. Dermatol.*, 1899, Bd XXIX, p. 160.
- Union pharmaceutique. Paris 1914. Association phytochimique du cratœgus et de la thiosinamine.

- VAN DEN EECKOUT. — *Annales de Médec. vétérin.*, mai 1923.
Au sujet du traitement de la pousse par la thiosinamine.
- VEJUX TYRODE. — The general action of thiosinamin. *Arch. internat. de pharmacodynamie*, Bruxelles et Paris, 1909.
- VLEESCHOUWER. — Action de la thiosinamine dans quelques affections oculaires. *Annales de l'Institut. chir. de Bruxelles*, 1911.
- WANGH. — *Amer. journal med.*, Chicago, 1910. Thiosinamin, the absorbent of scar tissue.
- WEISS MAX. — *Wiener Mediz. Wochensch.*, Vienne, 9 février 1907. 4 observations favorables sur l'action de la Tiodine dans le tabes.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	
PREMIÈRE PARTIE	
<i>La Thiosinamine en thérapeutique</i>	12
Pharmacologie	13
Propriétés physiques.....	14
Propriétés chimiques.....	14
Formes pharmaceutiques.....	15
<i>Modes d'emploi de la Thiosinamine et de ses composés</i>	21
Posologie	23
<i>Action sur l'organisme</i>	29
Physiologie	29
Mécanisme thérapeutique.....	36
Pouvoir bactéricide.....	41
Toxicologie	43
<i>Applications thérapeutiques. Indications</i>	47
Contre-indications	53
<i>Observations personnelles</i>	56
<i>Emploi de la Thiosinamine en médecine vétérinaire</i>	69
DEUXIÈME PARTIE	
<i>Comment agit la Thiosinamine?</i>	73
<i>Essai d'une théorie sur l'action thérapeutique du soufre</i>	73
<i>Conclusions</i>	80
<i>Index bibliographique</i>	83

